

В. П. Божкова



ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

ПРАКТИКУМ



В.

О

П

Рекон-
струк-
ция п
0507
педа
альн

В. П. Божкова



ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

ПРАКТИКУМ

Пособие для студентов

Рекомендовано УМО по специальностям педагогического образования в качестве учебного пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальностям 050712 — тифлопедагогика, 050713 — сурдопедагогика, 050714 — олигофренопедагогика, 050715 — логопедия, 050716 — специальная психология, 050717 — специальная дошкольная педагогика и психология

Москва
ПАРАДИГМА
2009

УДК 575(076.5)(075.8)

ББК 28.704я73-5

Б76

Рецензенты:

Л.М. Чайляхян — заведующий лабораторией Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, профессор Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, член-корр. РАН;

А.Г. Московкина — доцент кафедры дошкольной дефектологии дефектологического факультета МПГУ, канд. биол. наук;

Кафедра анатомо-физиологических основ дефектологии дефектологического факультета МПГУ

Божкова В.П.

Б76 Основы генетики : практикум : пособие для студентов / В.П. Божкова. — М. : Издательство ПАРАДИГМА, 2009. — 270 с. : ил. — (Специальная коррекционная педагогика).

ISBN 978-5-4214-0001-1

Пособие служит дополнением к курсу лекций по основам генетики и предназначено для подготовки и проведения практических занятий. Оно включает учебный материал, задания для самостоятельной практической работы, а также методики решения задач. Книга предназначена для дневных и заочных отделений вузов по специальностям сурдопедагогики, олигофренопедагогики, логопедии, тифлопедагогики, специальной психологии, специальной педагогики и психологии (дошкольной) и соответствует программе дисциплины «Основы генетики», рекомендованной Министерством образования и науки Российской Федерации.

УДК 575(076.5)(075.8)
ББК 28.704я73-5

© Божкова В.П., 2009.

© ООО «ПАРАДИГМА», 2009.

© Оформление. ООО «ПАРАДИГМА», 2009.

ISBN 978-5-4214-0001-1

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	5
Введение	7
<i>Практическое занятие 1</i> Хромосомный уровень организации наследственного материала	11
<i>Практическое занятие 2</i> Основные способы передачи наследственной информации	35
<i>Практическое занятие 3</i> Молекулярные основы наследственности	58
<i>Практическое занятие 4</i> Менделевские законы наследования моногенных признаков	92
<i>Практическое занятие 5</i> Сложные признаки как система взаимодействия нескольких неаллельных генов и факторов среды	119
<i>Практическое занятие 6</i> Генетика пола	135
<i>Практическое занятие 7</i> Значение генеалогического метода для практической генетики	145
<i>Практическое занятие 8</i> Моногенные болезни с поражением центральной нервной системы.....	155
<i>Практическое занятие 9</i> Хромосомные болезни центральной нервной системы ..	171
<i>Практическое занятие 10</i> Наследственные заболевания органа слуха	191

<i>Практическое занятие 11</i>	
Наследственные заболевания органа зрения	212
<i>Практическое занятие 12</i>	
Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи	225
<i>Практическое занятие 13</i>	
Медико-генетическое консультирование	232
Литература	250
Приложения	252
<i>Приложение 1</i>	
Программа дисциплины «основы генетики»	252
<i>Приложение 2</i>	
Примеры заданий для контрольных вопросов	257
<i>Приложение 3</i>	
Варианты контрольных работ и краткие методические указания по их выполнению.	263

Нас
с прог
терстве
к посо
должно
ченных
что он
ми при
Важны
задачи.
специа
старали
раскры
сималы
педагог
нием к
Основы
педагог
В со
том вы
матери
самопо
пособи
тывая
точную
работе
непоср
самосто
выполн
лирова
работе,
чм

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящее пособие для практикума составлено в соответствии с программой дисциплины «Основы генетики», одобренной Министерством образования и науки РФ (она приводится в приложении к пособию). Согласно программе, проведение практических занятий должно способствовать расширению теоретических знаний, полученных на лекциях. Такие занятия ставят целью показать студенту, что он в состоянии овладеть практическими навыками, необходимыми при анализе проблем, связанных с наследственными болезнями. Важными элементами практического пособия по генетике являются задачи. Сборника задач по курсу генетики для дефектологических специальностей до настоящего времени не имелось. Поэтому мы старались предложить такие задачи, которые бы не только помогали раскрыть содержание генетики как дисциплины, но и были бы максимально приближены к вопросам, с которыми может столкнуться педагог-дефектолог. В этом смысле практикум является дополнением к учебному пособию Е.М. Мастюковой и А.Г. Московкиной. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. М., 2001.

В соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования значительная часть материала дисциплины должна быть освоена студентами в ходе самоподготовки. Поэтому часть заданий, приведенных в данном пособии, рекомендуется использовать для домашних работ. Учитывая это, а также насыщенность программы курса и его достаточную сложность, мы сочли полезным к каждой практической работе приложить теоретический материал, имеющий к ней непосредственное отношение. Его рекомендуется проработать самостоятельно перед аудиторными занятиями и перед началом выполнения домашних работ. Для того, чтобы студент мог контролировать правильность выполнения заданий при самостоятельной работе, в пособии приводится разбор решения типовых задач по многим темам курса.

Генетика является быстроразвивающейся областью науки и медицины, поэтому нельзя заранее предугадать все те ситуации,

в которых педагогу-дефектологу потребуются знания по этой дисциплине. В связи с этим, занимаясь разработкой вопросов и заданий к практикуму, мы ставили целью не только проверить и закрепить полученные на лекционных занятиях знания, но и пробудить к ней живой интерес и сделать восприятие дисциплины более активным и творческим. Для этого отдавалось предпочтение тем заданиям, которые предполагают разные формы педагогического общения (как преподавателя со студентами, так и студентов друг с другом). Мы считаем, что принцип диалога совершенно необходим для освоения достаточно сложной науки, какой является генетика, особенно если учитывать те сжатые сроки, которые выделены на ее изучение. Пример того, как можно организовать такое обсуждение, приводится в теме «Медико-генетическое консультирование».

В качестве помощи студентам при подготовке к контрольным опросам и к контрольным работам в пособии приведены примеры тестовых задач по разным разделам дисциплины и примерные темы контрольных работ.

Настоящее пособие будет полезно не только для студентов, но и для преподавателей генетики, стремящихся расширить методические приемы и использовать на занятиях новый материал.

Божкова Валентина Петровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института проблем передачи информации Российской академии наук, преподаватель-генетик с многолетним опытом работы. Ведет исследования в области сенсорной физиологии человека и генетических основ патологии слуха и зрения. Автор более 100 публикаций.

Состояние
его образа жи
окружающей
другого. В пос
здравоохранен
заболевания, с
То, насколько
видеть на прим
значительными
аномалии возни
и могут приводи
в строении и ра
их обусловлена д
в организме мате
вины из них обус
плода. Это могут
следству (как, на
хромосом, возник
время их созреван
хромосоме в случ
изменения затра
Наследственные
следующие годы
половина случаев
инвалидности люде
ми заболеваниями.
ней с наследственн
кие и септососос
вен

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья человека зависит от многих факторов: его образа жизни, биологической конституции организма, окружающей среды, качества здравоохранения и многого другого. В последнее время, когда значительно улучшилось здравоохранение, и стали успешно лечиться инфекционные заболевания, стала особенно заметна роль наследственности. То, насколько она существенна для здоровья людей, можно видеть на примере врожденных аномалий. Известно, что со значительными аномалиями рождается около 5% детей. Такие аномалии возникают в организме человека еще в эмбриогенезе и могут приводить к более или менее серьезным отклонениям в строении и работе органов. Причины их различны. Часть их обусловлена действием тератогенных факторов, имеющих в организме матери во время беременности. Однако более половины из них обусловлены дефектами генетического материала плода. Это могут быть и генные мутации, переданные по наследству (как, например, в гене фенилкетонурии), и аномалии хромосом, возникшие у части яйцеклеток и сперматозоидов во время их созревания (такие как, например, трисомия по 21-й хромосоме в случае синдрома Дауна). Во всех этих случаях изменения затрагивают ДНК клеток организма.

Наследственные факторы играют существенную роль и в последующие годы жизни человека. В настоящее время почти половина случаев обращения в лечебные учреждения по поводу инвалидности людей в возрасте до 25 лет связаны с генетическими заболеваниями. С возрастом добавляются новые виды болезней с наследственной предрасположенностью (это онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет и др.). В среднем и пожилом возрасте у более чем 50% людей развиваются заболевания, имеющие в той или иной степени наследственную природу. Наследственными, по современным представлениям, являются более 8000 заболеваний человека. Большинство из них очень редки, но некоторые встречаются достаточно часто (у каждого из 500—1000 новорожденных).

Одна из самых важных задач медицинской генетики — разделить наследственные и не наследственные болезни. Она отчасти разрешима методами классической генетики. Если имеется полное и точное описание симптомов заболевания (фенотипа), генетическую природу заболевания можно установить, анализируя частоту и закономерности распространения болезни в семьях, представленных несколькими поколениями. Особенно полезен метод родословных при диагностике моногенных болезней, болезней, обусловленных мутациями в единственном гене.

Анализ родословных не дает информации о функциях гена, с которым связано данное заболевание, о биохимической природе нарушения и, соответственно, мало перспективен в плане понимания природы и лечения болезни. На решение этих, также очень важных, задач генетики нацелена молекулярная генетика. В первые годы развития молекулярной генетики существовала надежда, что для любого заболевания удастся выявить нарушения биохимических процессов в организме, вызванные нарушениями генной регуляции. Если обнаружить слабое место в метаболических звеньях, можно лекарственными методами попытаться исправить этот дефект. Такой подход дал положительные результаты при лечении некоторых наследственных заболеваний обмена веществ, например, фенилкетонурии. Однако все же для большинства болезней он оказался мало эффективным из-за того, что не удавалось выявить главные звенья метаболических нарушений среди множества их последствий.

Ученые стали искать новые пути. Они исходили из того, что первопричина всех метаболических нарушений в организме человека — его гены. После того, как стало известно, что носителем генов является ДНК, они перестали быть таинственными и стали активно изучаться всеми возможными методами. В настоящее время молекулярная генетика развивается такими быстрыми темпами и делает столько важных открытий для здоровья людей, что это отражается даже на словаре современного человека. Такой термин как геном можно услышать не только от генетика, но и от неспециалиста. Для генетика это слово отражает его главную цель — изучить на молекулярном уровне всю наследственную информацию, которая определяет, каким может (или должен) быть организм данного вида. Сегодня понятие геном генетиками трактуется в расширенном смысле: это вся ДНК человека, хранящаяся в хромосомах, что больше, чем совокупность всех его генов, поскольку кроме

участков со
других. Одн
включаться
Исследов
сообщество
были объеди
века». По э
включая Рос
закончилась
ных последо
ловека, хотя
С этого моме
танным». Уч
лишь начал
его трудно. Е
дине, на кот
кая геномик
при наследс
зонды для и
тоды коррек
Наши зна
вызывающи
сительно неб
рывно растет
болезней уста
вичные проду
вает исключи
и профилакти
случилось для
способом про
рекомендаций
час генные ин
зондов, позво
не только у ро
предотвратить
Наследствен
лечению. В рез
появилась увер
леком будущем
дами генотерап
при прогрессиру
левании мальчи

участков собственно генов ДНК содержит еще и множество других. Одни определяют, когда и по какой причине должны включаться гены, функция других еще неизвестна.

Исследования структуры ДНК расцениваются мировым сообществом как важнейшие и насущнейшие. В 1988 г. они были объединены в международную программу «Геном человека». По этой программе в нескольких десятках стран мира, включая Россию, была проведена гигантская работа, которая закончилась полным успехом. В 2003 г. появились база данных последовательностей нуклеотидов ДНК всех хромосом человека, хотя еще в некоторых местах и требующая уточнений. С этого момента геном человека считается полностью «прочитанным». Ученые понимают, что этот этап изучения ДНК всего лишь начальный, его называют структурным. Но переоценить его трудно. Благодаря ему открыто новое направление в медицине, на которое возлагаются большие надежды, — медицинская геномика. Его основная цель — выявить генные мутации при наследственных болезнях, синтезировать молекулярные зонды для их диагностики, а в дальнейшем разработать и методы коррекции поврежденной ДНК.

Наши знания о молекулярно-генетических нарушениях, вызывающих наследственные болезни, касаются пока относительно небольшого их числа. Однако количество их непрерывно растет. Уже сейчас более чем для 300 наследственных болезней установлена локализация генов на хромосомах и первичные продукты этих генов. Клиническая практика показывает исключительное значение этих знаний для диагностики и профилактики наследственных болезней (например, как это случилось для хорей Гентингтона). Если ранее единственным способом профилактики наследственных заболеваний были рекомендации воздержаться от деторождения вообще, то сейчас генные инженеры заняты разработкой диагностических зондов, позволяющих обнаружить генетические аномалии не только у родителей, но и у плода, что дает возможность предотвратить рождение именно больного ребенка.

Наследственные болезни длительное время не поддавались лечению. В результате реализации проекта «Геном человека» появилась уверенность в том, что большинство из них в недалеком будущем можно будет лечить новыми методами — методами генотерапии. Для коррекции нарушений, возникающих при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна — заболевании мальчиков, связанном с дефектом гена X-хромосомы, уже сейчас научились вводить в мышечные клетки больного

гены, кодирующие нормальный белок дистрофин. Ранее неподвижный ребенок приобретает способность двигаться.

Роль педагога-дефектолога в помощи больным с наследственными заболеваниями и членам их семей переоценить трудно. Но следует помнить, что для активного участия в обсуждении проблем ребенка он должен иметь хорошую медико-генетическую подготовку. Хотя несомненно, что в настоящее время на первое место вышла молекулярная генетика, но и классические представления о закономерностях наследования до сих пор не утратили своего практического значения. Для того, чтобы хоть сколько-нибудь успешно ориентироваться в этой дисциплине, необходимо знать:

- как организован генетический материал;
- какие механизмы обеспечивают его передачу по поколениям;
- по каким законам происходит наследование;
- что является причиной генетических нарушений при тех или других болезнях;
- какие факторы повышают риск рождения больных детей;
- как оценить этот риск;
- какие новые технологии разрабатываются для диагностики, профилактики и лечения наследственных болезней.

Получение этих знаний требует существенных усилий со стороны студентов. Но без них педагогу-дефектологу будет трудно объективно оценить функциональные возможности больного ребенка и сделать реалистичную оценку того, в какой степени коррекционно-воспитательный процесс может компенсировать особенности генотипа.

ХРОМОСОМНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ

1. Общее строение хромосом
2. Строение хромосом
3. Кариотип человека
4. Цитогенетика

Цель занятия: познакомить с основами наследственной патологии. Мотивация: понимание значения генетического анализа для постановки диагноза и оценки прогноза. Форма работы: лекция, разбор клинических случаев, аудиторных заданий (отмечена **).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал по теме лекции (литература: Мухоморова, А.Г. Молекулярная генетика, 2002, гл. 2)
- ♦ последовательно ответить на вопросы
- ♦ оформить отчет

Содержание реферата:

- ♦ жизненного цикла клетки
- ♦ двух форм деления клетки: митоза и мейоза
- ♦ кариотипа человека
- ♦ хромосомных заболеваний
- ♦ методов цитогенетики
- ♦ содержания отчета
- ♦ название и номер реферата

Практическое занятие 1

ХРОМОСОМНЫЙ УРОВЕНЬ ОРГАНИЗАЦИИ НАСЛЕДСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА

1. Общее строение клетки
2. Строение хроматина и хромосом
3. Кариотип человека
4. Цитогенетика как раздел практической медицины

Цель занятия: изучить структуру кариотипа человека, познакомиться с цитогенетическими методами исследования наследственного материала.

Мотивация: уметь применить результаты цитогенетического анализа для объяснения причин наследственных заболеваний и оценки степени тяжести поражения организма.

Форма работы: аудиторная и домашняя (отмечена *); часть аудиторных заданий выполняется в форме общей дискуссии (отмечена **).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал по теме (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. III и В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 2 и 3);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе;
- ♦ ответить на контрольные вопросы.

Содержание работы: изучение по фотографиям и рисункам с препаратов:

- ♦ жизненного цикла клетки;
- ♦ двух форм существования наследственного материала в клетках: деконденсированного хроматина и хромосом;
- ♦ кариотипа человека;
- ♦ хромосомных карт;
- ♦ методов цитогенетической диагностики.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ рисунки или таблицы по результатам выполнения задания, ответы на вопросы.

1. ОБЩЕЕ СТРОЕНИЕ КЛЕТКИ

Благодаря развитию генетики стало в общих чертах понятно, что скрывается под выражением «организм наследует те или иные признаки». Было установлено, что передача наследственных признаков в первую очередь состоит в передаче новому организму от родителей инструкций по производству определенных биологически активных веществ и соединений. Эти инструкции написаны на языке генов, расположенных в молекуле ДНК и считываемых клетками организма во время его развития и последующей жизни. С одной стороны, понять как реализуются наследственные задатки организма можно, только зная как работают клетки. С другой стороны, и сами клетки влияют на работу генома. Со сбоями клеточных механизмов связаны многие нарушения в структуре наследственного аппарата. Поэтому изучение генетики невозможно в отрыве от многих других областей биологии и, прежде всего, цитологии.

Клетка является основой строения любого организма. Клетки разных тканей (мозга, мышц, сетчатки глаза и т. п.) различаются не только по своим функциям, но и по строению. Но, несмотря на все разнообразие, все они представляют собой образования, которые имеют обязательные элементы: клеточную мембрану, цитоплазму с набором органелл, клеточное ядро. Помимо определенной структуры, клетки обладают рядом общих функциональных особенностей.

Схема на рис. 1.1 сделана по микрофотографии одной из клеток мышиноного зародыша, полученной с помощью электронного микроскопа, дающего увеличение в 1000 раз. Через плазматическую мембрану клетка осуществляет связь с внешней средой. Цитоплазма клетки имеет различные органеллы. В первую очередь это эндоплазматическая сеть, митохондрии, лизосомы, рибосомы. Многочисленные рибосомы либо связаны с мембранами эндоплазматической сети, либо располагаются в цитоплазме. На рисунке видны как свободные рибосомы, так и рибосомы, сгруппированные в цепочки, — полирибосомы. Ядро ограничено ядерной оболочкой. В ядре находится хроматин в неконденсированном виде, но при таком увеличении он не виден. Там видно только более плотное ядрышко — производное хроматина, в котором образуются рибосомальные РНК и рибосомы.

Живая
природы
чайно сло
ДНК, РН
собой оди
Недаром
тел. Бел
вещества
мически

Энд

Мит

Ядерн
оболоч

Живая клетка отличается от окружающей ее неживой природы тем, что в ней создаются очень крупные и чрезвычайно сложные молекулы. Способность синтезировать белки, ДНК, РНК и другие органические молекулы представляет собой одну из отличительных особенностей живых клеток. Недаром жизнь называют способом существования белковых тел. Белки не только составляют основную часть «твердого» вещества клетки, но и сильно увеличивают скорость химических реакций, протекающих в клетках. Поэтому они

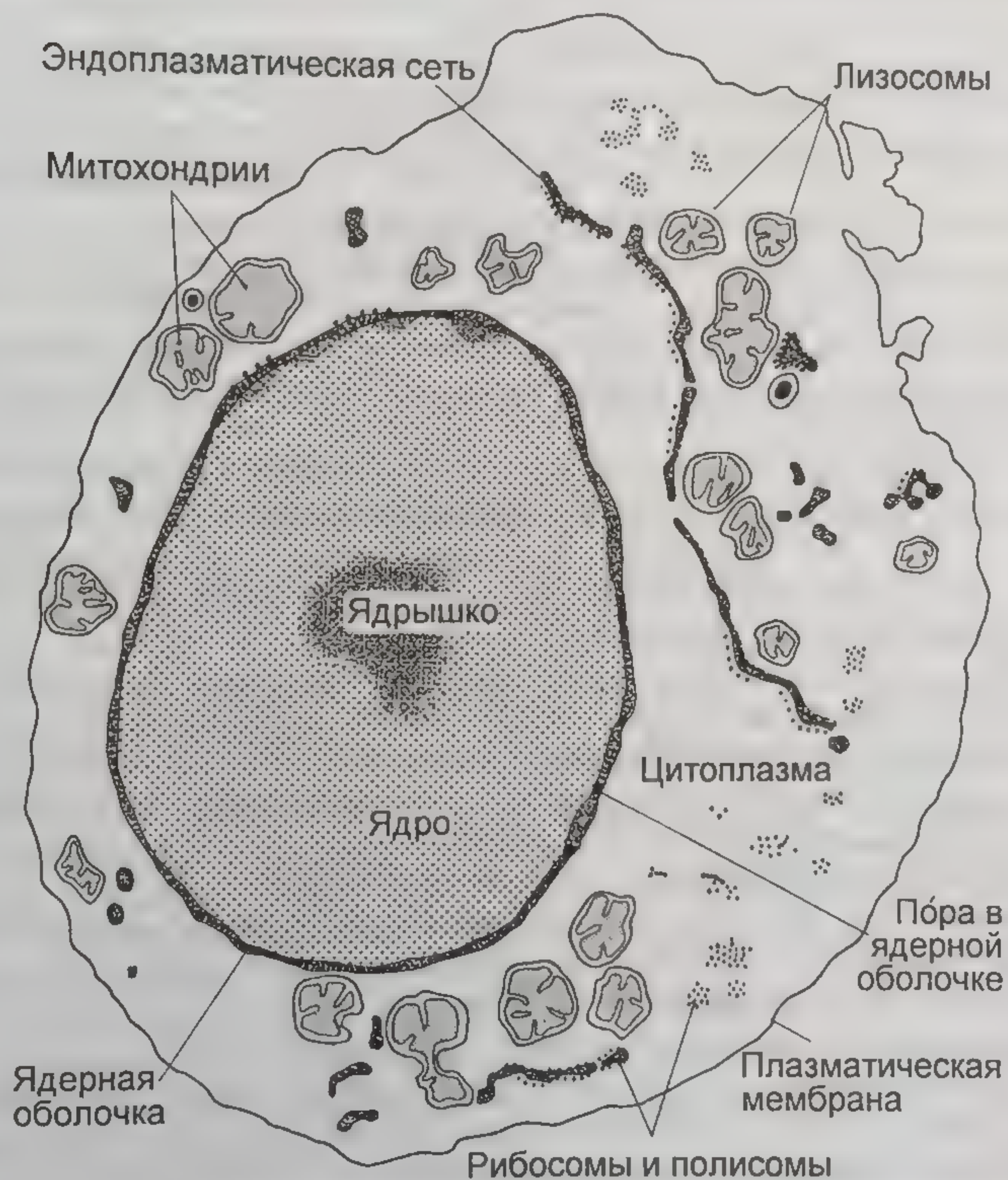


Рис. 1.1. Схема строения интерфазной клетки

фактически принимают участие во всех метаболических процессах в организме.

По своей первичной структуре белки — это длинные цепочки различных аминокислот. Аминокислоты названы так, потому что содержат аминогруппу (NH_2) и группу органической кислоты (COOH). Две аминокислоты соединяются друг с другом, образуя молекулу (дипептид) на одном конце имеет аминогруппу, а на другом — кислую группу, поэтому к ней могут присоединяться другие аминокислоты. Три аминокислоты образуют трипептид, и так далее; молекула из многих аминокислот называется *полипептидом*, что, собственно говоря, и есть белок. В типичном белке в одну длинную цепь соединяются по 200–300 аминокислот. Поскольку у средней аминокислоты молекулярный вес равен приблизительно 100 единицам, то цепь в 300 аминокислот, или средний белок, имеет молекулярный вес около 30 000 единиц. В природе существует 20 разных видов аминокислот. Аминокислоты могут соединяться в любой последовательности, поэтому клетки способны производить огромное количество белков разных видов. Их предполагаемое разнообразие выходит за рамки человеческого представления. Все белки, когда-либо производившиеся земными организмами, составляют лишь небольшую часть возможного разнообразия. Простейший организм синтезирует, по меньшей мере, около 2 тыс. различных белков, а в сложных организмах, например, у человека, их образуется порядка 30–50 тыс., хотя точное количество остается еще неизвестным.

Каждый вид белка имеет уникальную последовательность аминокислот, которая обеспечивает белку именно ту структуру, которая подходит для выполнения его функции. Например, у человека молекула гемоглобина, входящего в состав эритроцитов и обеспечивающая перенос кислорода с кровью, начинается с последовательности Вал-Гис-Лей-Тре-Про-Глу-Глу-Лиз-Сер-Ала-Вал (буквенные сокращения, означающие ту или иную аминокислоту, расшифровываются в табл. 3.1). У здорового человека каждая молекула гемоглобина начинается именно с этой последовательности. Однако если у человека в молекуле гемоглобина вместо глутамина в 6-м положении имеется валин, это приводит к функциональной недостаточности гемоглобина, он плохо справляется с переносом кислорода, и человек заболевает серповидноклеточной анемией.

В целом
рые мы с
белки
жат стро
рашиваю
в состав
структур
белки
в клетках
белки наз
белки,
рые сокра
белки с
дают сигна
к классу бе
мон роста;
белки об
внутри кле
факторы ви
торам мы о
цепторов кл
белки;
белки, та
полияют тра
молекулы п
Синтез бе
Для синтеза
отом, в как
нокислоты д
содержится
ляющейся на
таким образо
инструкции
зависят все
представляет
всех макро
ромны. Внут
организмов д
метров и даж
участие в синт
(мРНК) — ко

В целом, белки выполняют практически все функции, которые мы отождествляем с понятием «живой организм»:

белки образуют видимые структуры тела: кератины служат строительным материалом волос и кожи; меланины окрашивают кожу, волосы и радужку глаз; коллагены входят в состав хрящей и костей; белки образуют и все клеточные структуры;

белки управляют химическими реакциями, протекающие в клетках, и сильно увеличивают их скорость; в этих случаях белки называют ферментами;

белки, такие как актин и миозин, образуют волокна, которые сокращают и растягивают мышцы;

белки составляют важный класс гормонов, которые передают сигналы от одного вида клеток к другому через кровь; к классу белков относятся такие гормоны, как инсулин и гормон роста;

белки образуют рецепторы, которые передают сигналы внутрь клеток; с помощью рецепторов организм распознает факторы внешней среды и реагирует на них; благодаря рецепторам мы ощущаем вкус, запах и цвет, с помощью белков-рецепторов клетки иммунной системы реагируют на чужеродные белки;

белки, такие как гемоглобин и сывороточный альбумин, выполняют транспортную функцию, перенося кислород и мелкие молекулы по сосудам кровеносной системы.

Синтез белков в клетке происходит на рибосомах (рис. 1.2). Для синтеза белка рибосома должна иметь информацию о том, в какой последовательности следует собирать аминокислоты для этого белка. Инструкция для сборки белков содержится в дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК), являющейся наследственным материалом. Каждое поколение, таким образом, передает в виде ДНК следующему поколению инструкции по сборке специфических белков, а от них уже зависят все параметры клеток и организма в целом. ДНК представляет собой самую длинную и самую сложную из всех макромолекул клетки. Размеры молекулы ДНК огромны. Внутри микроскопически малых клеток разных организмов ДНК может достигать длины десятков сантиметров и даже нескольких метров. Однако непосредственное участие в синтезе белка принимает не ДНК, а матричная РНК (мРНК) — копия одной из нитей ДНК, которая является посредником ДНК, способным выходить из ядра в цитоплазму (см. Дополнение 1.1).

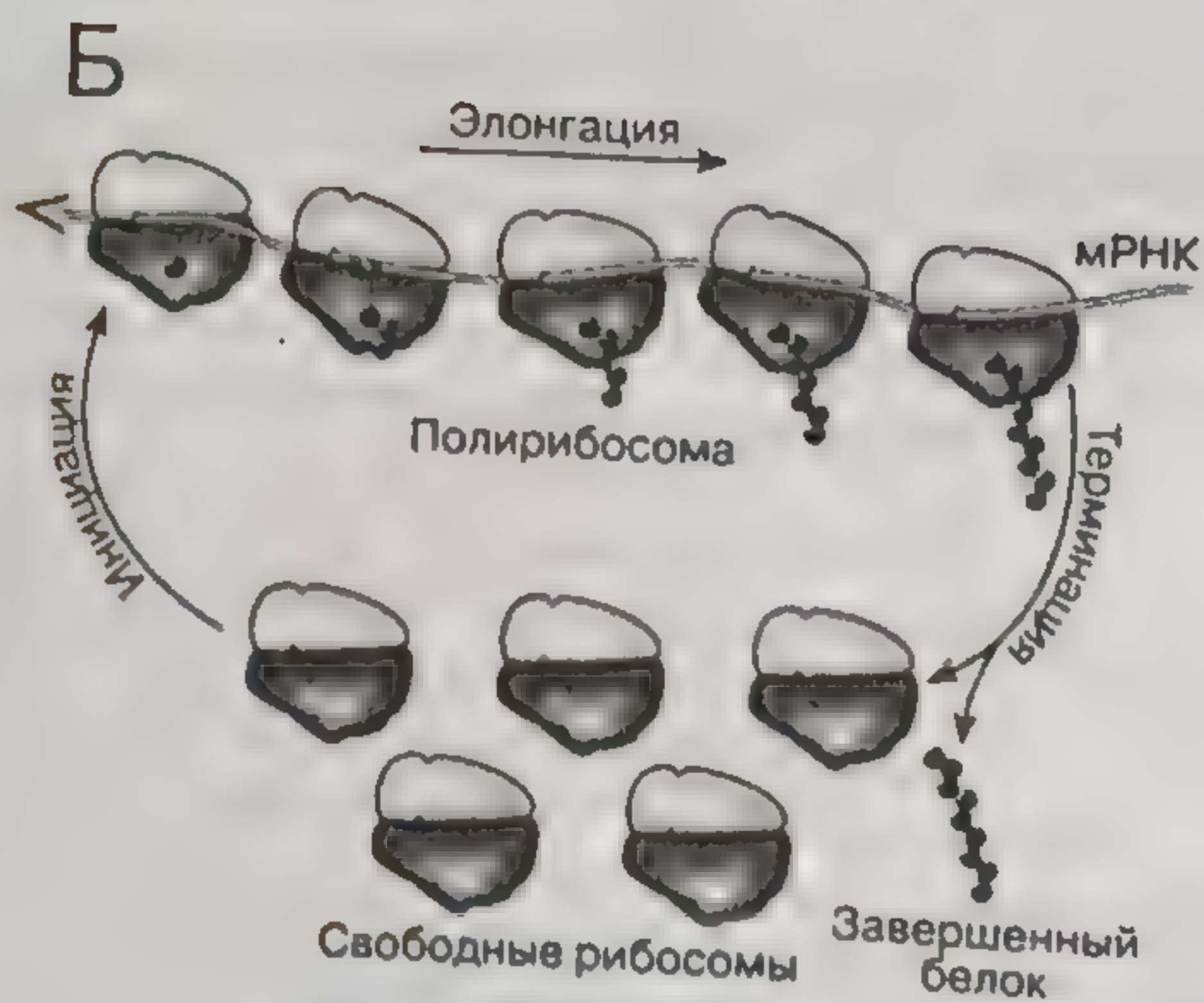
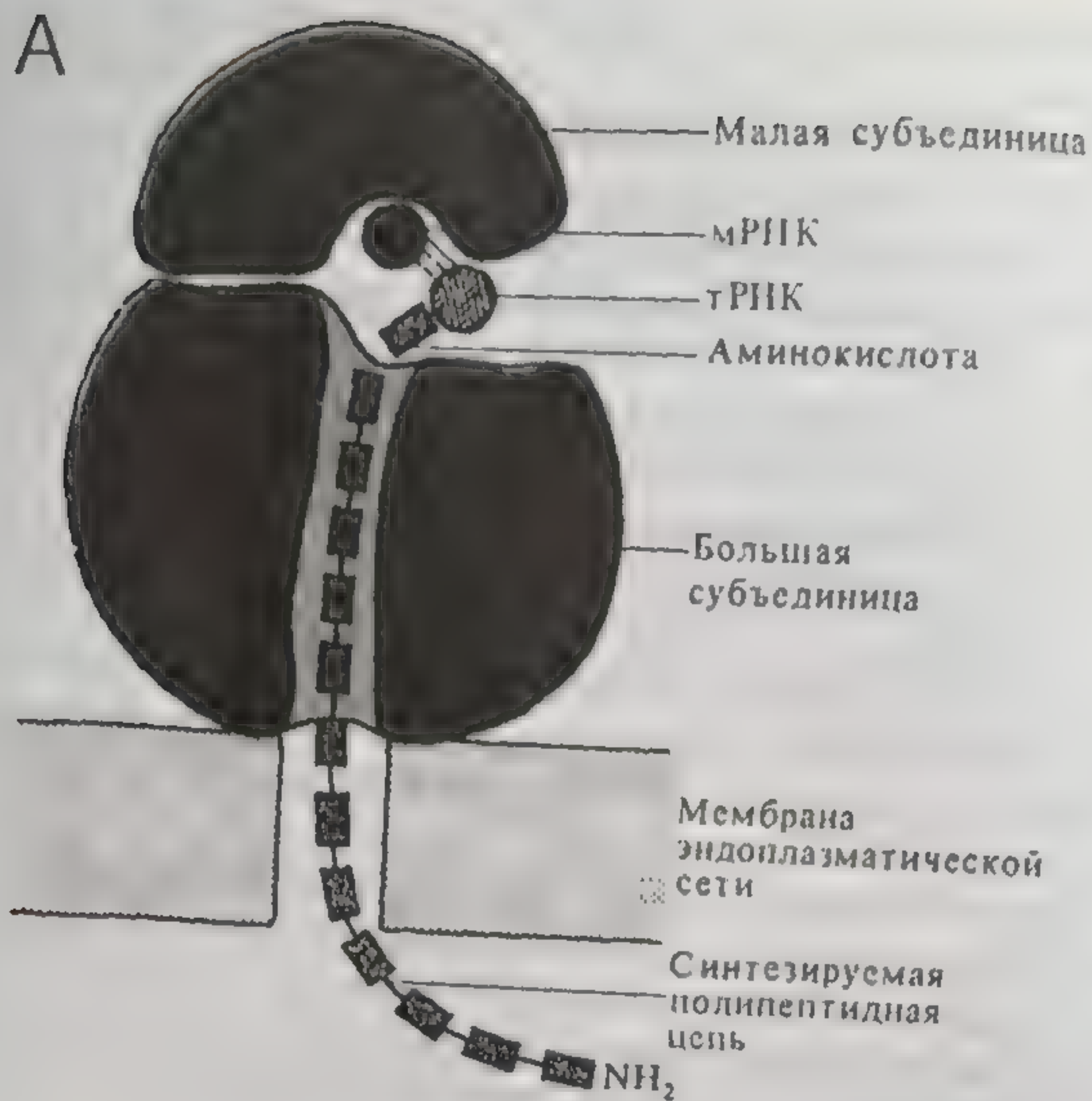


Рис. 1.2. Аппарат синтеза белка

А. Схема строения рибосомы. Рибосома состоит из двух субъединиц, на которых имеются участки, к которым присоединяются мРНК, тРНК и образующая полипептидная цепь. Существует разделение труда между субъединицами рибосом. Малая субъединица ответственна

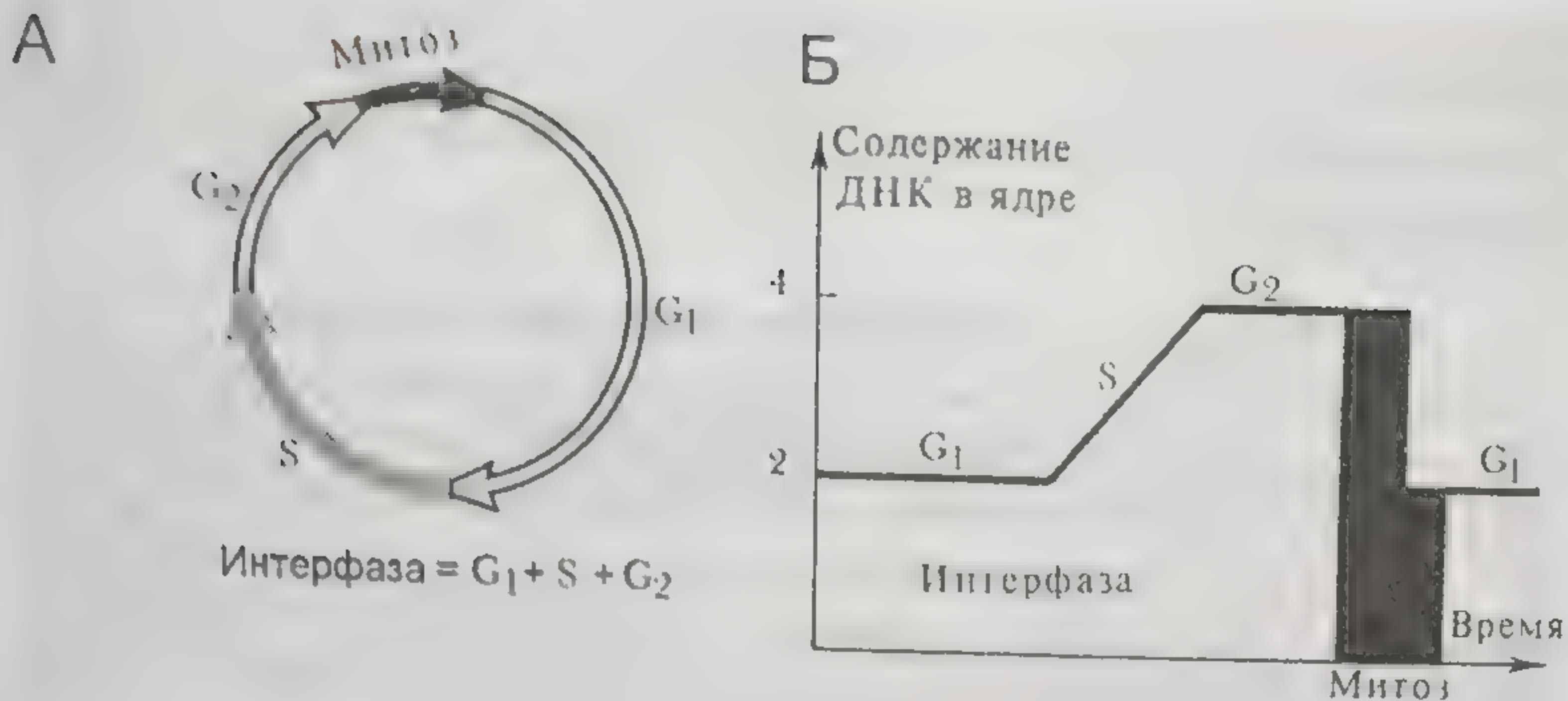


Рис. 1.3. Клеточный цикл: интерфаза и митоз.
 А. Схема клеточного цикла: G_1 — синтетический период в интерфазе клетки, S — период синтеза ДНК, G_2 — период, непосредственно предшествующий митозу. Б. Изменение содержания ДНК в ядре в разные периоды клеточного цикла

за прием и декодирование генетической информации о структуре белка, а большая непосредственно участвует в наращивании полипептидной цепи. Б. Несколько циклов синтеза белка на полирибосоме (объяснения в тексте Дополнения 1.1)

Весь жизненный цикл клетки — период от ее рождения в процессе деления материнской клетки до следующего ее собственного деления (или гибели) — называют *клеточным циклом*. Клеточный цикл состоит из интерфазы и митоза (рис. 1.3, А). *Интерфаза* — это период между делениями, во время которого клетка выполняет свои основные функции в организме. Интерфазу принято подразделять на несколько этапов. G_1 — это собственно синтетический период в жизни клетки, S — период синтеза ДНК, G_2 — период, непосредственно предшествующий митозу. В S -периоде клетка начинает подготовку к делению, в ней происходит удвоение (репликация) генетического материала путем самовоспроизведения ДНК (рис. 1.3, Б). Репликация двухцепочечной молекулы ДНК происходит так, что в каждой новой молекуле сохраняется одна старая нить и к ней подстраивается другая, вновь синтезированная, нить этой молекулы. Удвоение количества ДНК, происходящее в интерфазе, практически всегда завершается митозом, в процессе которого ДНК распределяется между дочерними клетками таким образом, что

каждой из них достается по одной копии материнской ДНК. Митоз в соматических клетках продолжается всего около часа, а длительность интерфазы колеблется от нескольких часов до десятков лет.

Дополнение 1.1. Синтез белка на рибосоме

Синтезировать белок — значит собрать длинную последовательность из разных аминокислот — полипептидную цепь. Носителем генетической информации о последовательности аминокислот в данном белке является ДНК, но в синтезе белка непосредственное участие принимает не ДНК, а матричная РНК (мРНК) — копия одной из нитей ДНК. В белках встречается 20 разных аминокислот, каждая из них закодирована в мРНК группой из трех определенных нуклеотидов (триплетов).

Синтез белков осуществляется в рибосомах. Белок строится на рибосоме путем последовательного добавления аминокислот к одному из концов растущей полипептидной цепи при одновременном сканировании рибосомой участка мРНК, задающего следующую аминокислоту в белке. Рибосомы образованы двумя субъединицами — малой и большой (см. рис. 1.2, А). Синтез белка начинается с того, что малая субъединица рибосомы связывается с начальным кодоном мРНК. Этот этап называется *инициацией трансляции*. В это же время транспортные РНК (тРНК) начинают доставлять из цитоплазмы в малую субъединицу рибосомы аминокислоты.

Для связывания тРНК в рибосоме имеются два расположенных рядом участка. На одном из них посредством тРНК, несущей последнюю из включенных в белковую цепь аминокислот, прикреплена растущая полипептидная цепь. С другим связывается тРНК со следующей аминокислотой. Благодаря ферментативной активности большой субъединицы рибосомы последующая тРНК может заменять предыдущую с добавлением в полипептидную цепь еще одной аминокислоты. Рибосома при этом перескакивает на несколько оснований далее по мРНК. Таким способом рибосома последовательно «читает» цепочку мРНК по тройкам нуклеотидов, наращивая полипептидную цепочку аминокислотными остатками. Этот этап синтеза белка называется *элонгацией*. На этапе элонгации, рибосома, двигаясь по цепи мРНК, все более отодвигается от начального конца, в результате чего занимаемый ею ранее участок мРНК оказывается свободным и может быть занят другой рибосомой. Вторая рибосома тоже начинает трансляцию и движется вслед за первой. Таким путем в считывание информации с мРНК вовлекаются сразу много рибосом, которые образуют полирибосому, синтезирующую серию идентичных белков. В полирибосоме в каждый данный момент времени на разных рибосомах находятся полипептидные цепочки разной степени удлинения (см. рис. 1.2, Б).

Наконец,
стоп-кодона,
полипептидную
терминация.

Задание
1) Изучи
1.3, А.

2) Ответь
Что такое
го цикла? Ч
цикла? Как
В какой фазе
на рис. 1.1?

Задание 1
1) Рассмотр

низацией, п
структурных
цитоплазму
разных орга
эндоплазмат

2) Зарисуй
начьте на ри

Задание 1
1) Заполни
описания.

Для графы
1. Отделен
ная мембрана

2. Крупное
цитоплазмы я
рализированные

3. Состоят
и высокомоле
4. Мелкие
расщ
и

Наконец, достигнув специального нуклеотидного триплета мРНК — стоп-кодона, рибосома сбрасывает в цитоплазму вновь синтезированную полипептидную цепочку белка. Происходит завершение синтеза или его *терминация*.

Практическая работа

Задание 1.1.** Жизненный цикл клетки.

1) Изучите схему клеточного цикла, показанную на рис. 1.3, А.

2) Ответьте на вопросы:

Что такое клеточный цикл? Что такое интерфаза клеточного цикла? Что происходит в S-периоде интерфазы клеточного цикла? Как ваше утверждение может подтвердить рис. 1.3, Б? В какой фазе клеточного цикла находится клетка, показанная на рис. 1.1?

Задание 1.2. Схема строения интерфазной клетки.

1) Рассмотрите схему строения клетки с простой организацией, показанную на рис. 1.1. Найдите три основных структурных элемента клетки: плазматическую мембрану, цитоплазму, ядро. В цитоплазме обнаружьте присутствие разных органелл: рибосом, митохондрий, аппарата Гольджи, эндоплазматической сети, лизосом. Вспомните, какую функцию они выполняют в клетке.

2) Зарисуйте в тетрадь общую схему строения клетки и обозначьте на рисунке основные клеточные органеллы*.

Задание 1.3.* Клеточные органеллы.

1) Заполните табл. 1.1, используя следующие варианты описания.

Для графы «Структура»:

1. Отделены от цитоплазмы двойной мембраной, внутренняя мембрана имеет многочисленные впячивания и образует кристы и пластинки.

2. Крупное внутриклеточное образование, отделенное от цитоплазмы ядерной оболочкой, содержит хроматин (деспирализованные хромосомы) и ядрышки, богатые РНК.

3. Состоят из двух субъединиц, образованных белками и высокомолекулярными РНК.

4. Мешочки, покрытые мембраной; содержат ферменты, расщепляющие белки, нуклеиновые кислоты, полисахариды и др.

5. Комплексы рибосом, образующие цепочки на эндоплазматической сети.

6. Обычно располагаются вблизи ядра или в центре клетки парами, состоят из коротких микротрубочек.

7. Сеть внутриклеточных мембран с цистернами и секреторными пузырьками.

8. Образуются на особых (плотных) участках хроматина и прилегают к ним, их размеры отражают степень активности синтеза белков в клетке.

Для графы «Функция»:

1. Осуществляют синтез белков организма из отдельных аминокислот.

2. Вырабатывают аденозинтрифосфат (АТФ), специфический переносчик энергии, необходимой для биохимических реакций.

3. Являются «пищеварительной системой клетки»; участвуют в переваривании веществ, попадающих в клетку извне, и в распаде собственных компонент клетки.

4. Принимают участие в образовании и хранении крупных молекулярных комплексов (липопротеидов, гликопротеидов, ферментов, гормонов), обеспечивает транспорт веществ по клетке и их секрецию в наружную среду.

5. Организуют конвейер, производящий серийную «сборку» белков.

6. В период интерфазы в нем происходит считывание генетической информации, записанной в молекуле ДНК, посредством образования мРНК; кроме этого, в нем может происходить синтез самой ДНК и образование ядрышек.

7. Участвуют в митозе, организуя звезду веретена деления.

8. Осуществляют синтез рибосомных РНК и образование рибосом.

Структура и функции клеточных органелл

Таблица 1.1

Вид органелл	Структура	Функция
Митохондрии		
Рибосомы		
Полирибосомы		
Лизосомы		
Аппарат Гольджи		
Центриоли		
Ядро		
Ядрышки		

Задание 1.4. Основные клеточные молекулы.

1) Приведите примеры белков, выполняющих следующие функции: а) образующие костные ткани и хрящи, мышечные волокна, нервные отростки, являющиеся пигментами; б) обеспечивающие транспорт кислорода по сосудам; в) обеспечивающие сокращение мышечных волокон; г) являющиеся гормонами; д) являющиеся антителами; е) участвующие в свертывании крови.

2) Как называются белки, направляющие и ускоряющие химические процессы в клетках? Приведите примеры участия таких белков в пищеварении, в синтезе крупных молекул.

3) Какие молекулы содержат информацию о структуре белков и участвуют в их синтезе?

2. СТРОЕНИЕ ХРОМАТИНА И ХРОМОСОМ

Структурой, содержащей ДНК, является хроматин. Хроматин — это комплекс ДНК с белками и небольшим количеством РНК. В световом микроскопе во время интерфазы клеточного цикла хроматин не виден (см. рис. 1.1), но во время деления клетки он приобретает форму видимых в микроскоп хромосом (рис. 1.4, Б). Хроматин и хромосомы названы так благодаря их способности хорошо окрашиваться определенными красителями (от греч. *chroma* — окраска). Изучение хромосом с помощью светового микроскопа началось более 100 лет назад, поэтому можно считать, что и исследованиям генома человека насчитывается уже более века. Что стало известно благодаря этим исследованиям? Первое — у человека молекула ДНК разрезана на 24 кусочка, каждый из которых формирует хромосому определенной формы и размера. Второе — большая роль в структуре ДНК и ее активности принадлежит белкам хроматина. Белки в составе хроматина очень разнообразны. Сложное взаимодействие ДНК и белков, входящих в состав хроматина, обеспечивает регуляцию процессов активации-инактивации генов в интерфазе клеточного цикла, а также изменение степени компактности ДНК при переходе клетки к митозу.

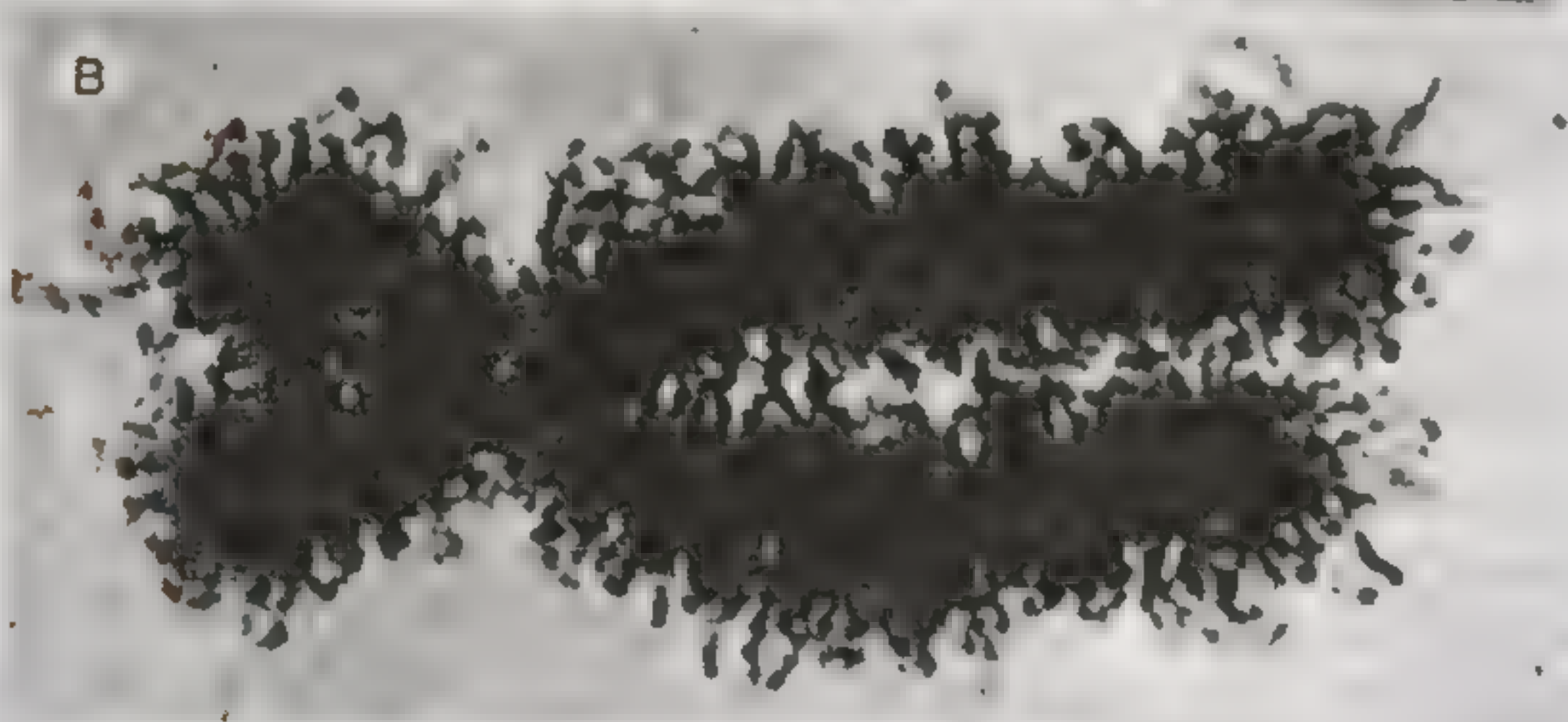
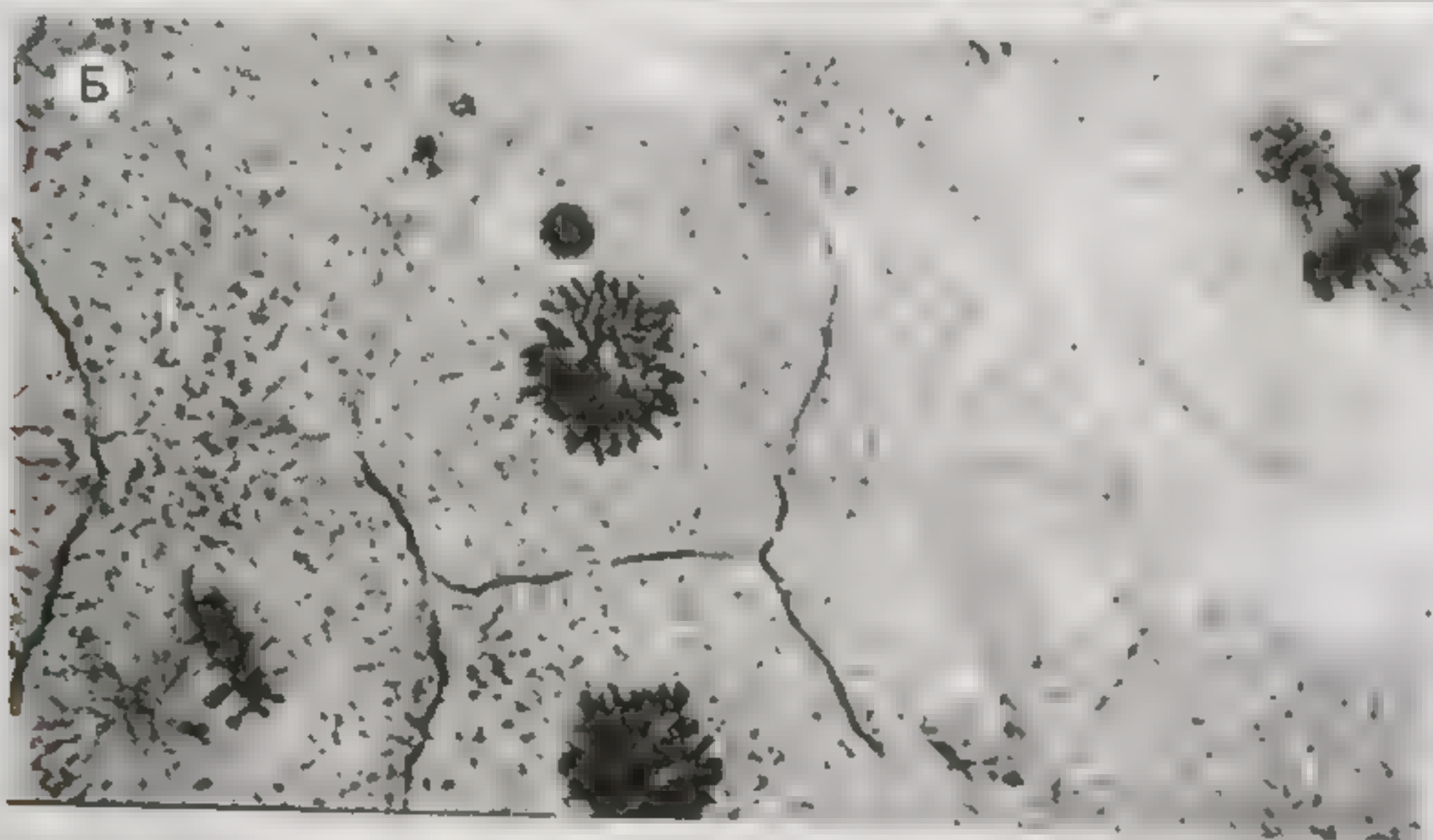
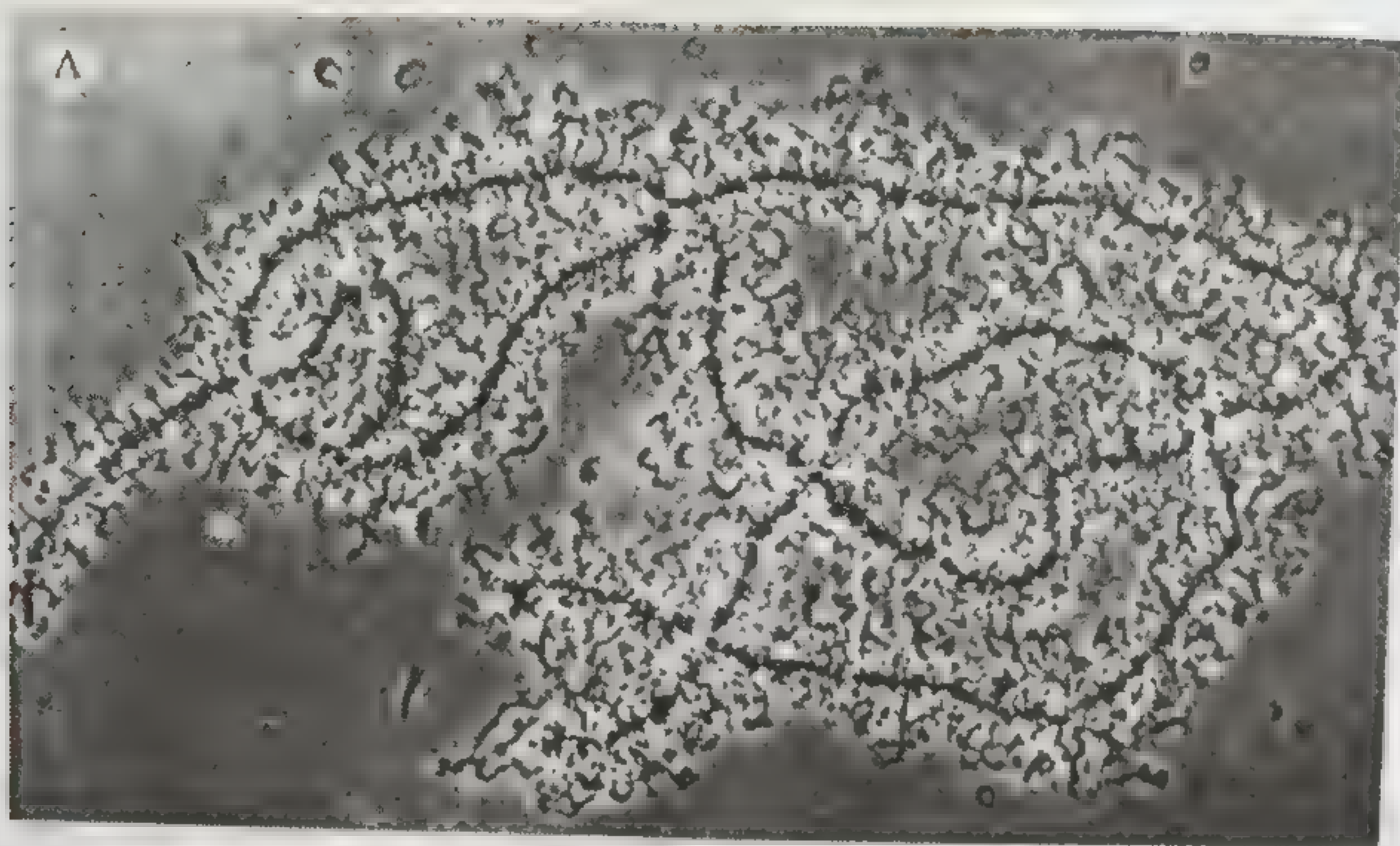


Рис. 1.4. Хроматин и хромосомы.

А. ДНК ооцита в начале мейоза в электронном микроскопе. Увеличено в 10 000 раз. ДНК имеет нитевидную структуру с боковыми выростами в виде петель и находится в фазе активной транскрипции генов. Б. Эмбриональная клетка во время деления в световом микроскопе. Увеличено в 200 раз. В клетке отсутствует ядерная оболочка, на месте ядра хорошо видны хромосомы. В. Двенадцатая хромосома человека в электронном микроскопе. Увеличено в 5000 раз. Видно, что хромосома состоит из многократно изогнутой и плотно упакованной нити

Степень компактности хроматина может быть очень разной. Она сильно влияет на функциональное состояние ДНК. Конденсированный (плотный) хроматин называют *гетерохроматином*, деконденсированный (разрыхленный) — *эухроматином*. ДНК в гетерохроматиновых участках менее активна, чем в эухроматиновых. В интерфазных клетках хроматин находится в состоянии эухроматина и имеет нитевидную структуру (рис. 1.5, А), которую можно видеть под электронным микроскопом (см. рис. 1.4, А). Во время митоза происходит коренная перестройка всей структуры хроматина. Он уплотняется сначала в видимые под световым микроскопом сгустки, а затем и четкие тельца — хромосомы. Максимально конденсирован хроматин во время метафазы митоза. Было предположено, что уплотнение достигается за счет свертывания хроматиновых нитей в компактные спирали (спирали первого порядка), после чего они еще раз свертываются в спираль второго порядка (рис. 1.5, Б). Именно этот способ компактизации: спираль, свернутая спиралью, часто встречается в биомолекулах. Его назначение достаточно ясно. В результате такого процесса клубок длинных и тонких нитей превращается в плотные образования, которые легко перемещаются, не запутываясь. Если вся нить ДНК человека, вытянутая в длину, превышает 1 метр, то ДНК, упакованная в хромосомы, уместается в набор из 46 хромосом, длина каждой из которых всего несколько микрон.

В настоящее время стало намного яснее, как реально происходит конденсация хроматина. В целом, этот процесс соответствует предположению, иллюстрированному рис. 1.5, Б, но в нем обнаружено много деталей. Как оказалась, главную роль в конденсации хроматина играют белки гистоны. Гистоны располагаются по молекуле ДНК в виде округлых частиц, каждая из которых состоит из 8 молекул гистонов. Они образуют сердцевину, на которую накручивается нить ДНК, образуя первую спираль. Образование, состоящее из нити ДНК, намотанной на такую частицу, называют *нуклеосомой* (см. рис. 3.8 у В.А. Шевченко и др., 2002). Участки ДНК, соединяющие нуклеосомы, называют *линкерными* (связующими). В интерфазе клеточного цикла хроматиновая нить чаще всего состоит из таких нуклеосом, и хроматин можно сравнить с нанизанными на тонкие нити бусинами. С ДНК нуклеосомного типа может считываться мРНК. Более высокая степень компактизации хроматина достигается за счет структуры нуклеосомно-спирального типа. На каждый виток такой спирали приходится по шесть нукле-

осом. Спирализация повышает уровень компактизации ДНК приблизительно в 40 раз. Предполагается, что такая упаковка является одним из условий инактивации части генов у ДНК дифференцированных клеток. Еще более высокие уровни компактизации ДНК обеспечиваются уже не спирализацией нитей хроматина, а образованием петель вдоль хроматиновой нити. На всех этих уровнях компактизации ДНК может быть обнаружена в интерфазных ядрах.

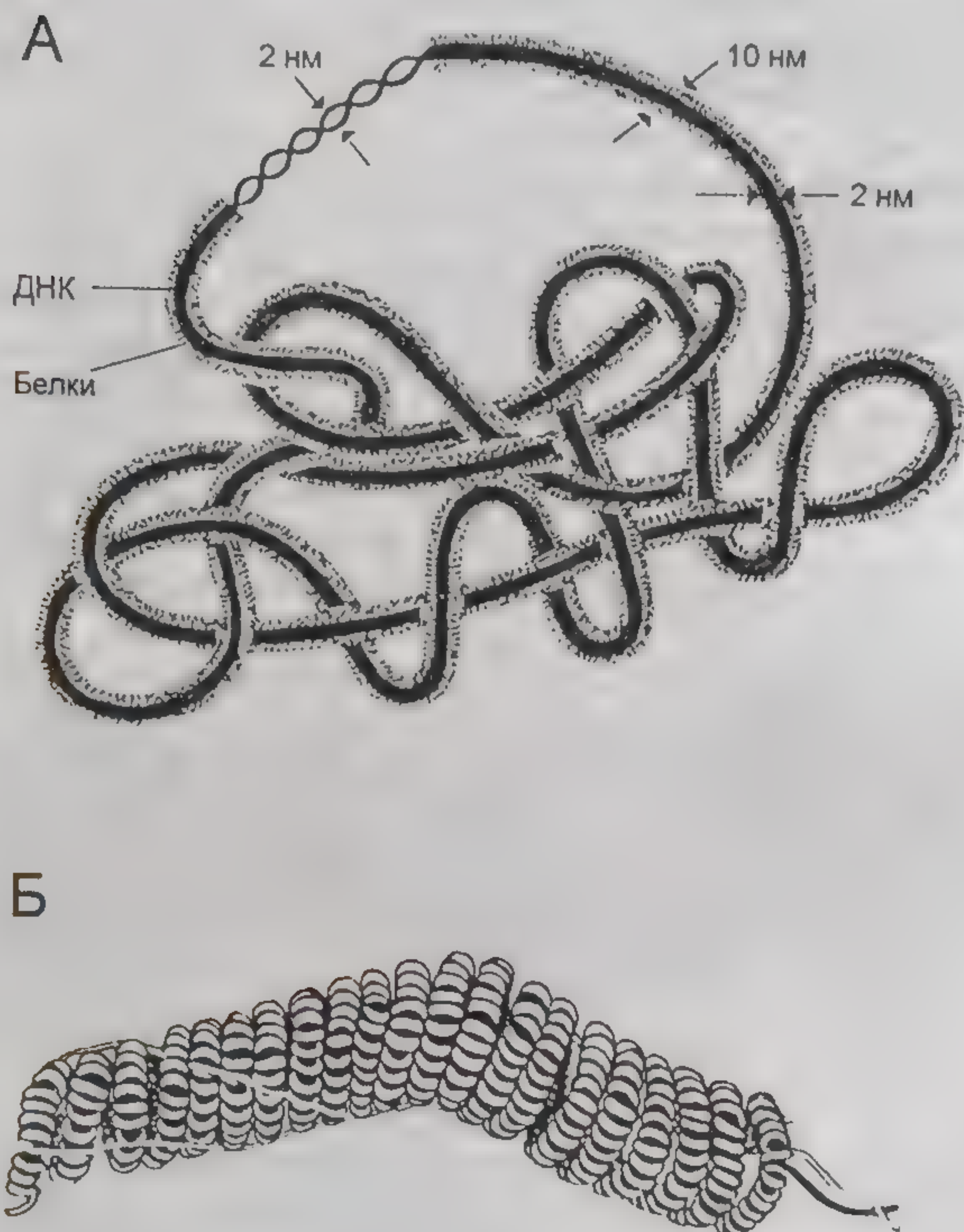


Рис. 1.5. Структура хроматина.

А. Схематическое изображение хроматиновой нити, содержащей ДНК, в интерфазном ядре. Б. Модель упаковки хроматина в хромосому при переходе клетки к делению

ДНК
овка
ДНК
овни
цией
овой
быть

В митозе начинается новый этап компактизации хроматина, в основном, с помощью негистоновых белков. Одним из новых способов преобразования хроматина становится упаковка нуклеосомно-спиральных петель в плотные розеткоподобные структуры (хромомеры). Такая сильная трансформация структуры хроматина приводит к переходу всей ДНК в неактивное состояние и, в конечном счете, к образованию хромосом. Поскольку на предшествующей митозу стадии (в интерфазе) материал хроматина удваивается (в первую очередь это относится к ДНК), сформированная хромосома состоит из двух дочерних хромосом (хроматид), соединенных между собой перетяжкой — центромерой (см. рис. 1.4, В). Центромера делит хромосому на два плеча. Плечи могут быть почти равными, тогда хромосома называется *метацентрической*. Если одно плечо несколько короче другого, то хромосому называют *субметацентрической*. Хромосомы, у которых одно плечо значительно короче другого, называют *acroцентрическими*. Принято обозначать короткие плечи хромосом буквой *p*, а длинные — *q*.

Центромеры выполняют в хромосомах несколько очень важных функций. *Во-первых*, они до определенной стадии митоза удерживают сестринские хроматиды в едином комплексе. *Во-вторых*, в профазе митоза организуют особую белковую структуру, к которой присоединяются микротрубочки веретена деления. Это дает возможность веретену выполнить свою главную функцию — одновременно разделить каждую хромосому на две хроматиды. Кроме центромеры в хромосоме имеются и другие особые участки — концевые, которые называют *теломерами*. В интерфазе клеточного цикла теломеры осуществляют прикрепление каждой хромосомы к ядерной оболочке, в результате чего, прежде чем декомпактизоваться, хромосома занимает определенное место в ядре. Помимо этого теломеры препятствуют слипанию хромосом друг с другом и, соответственно, противодействуют появлению хромосомных мутаций.

Практическая работа

Задание 1.5. Структура хроматина в разных фазах клеточного цикла.

1) Рассмотрите структуру хроматина интерфазного ядра на схеме, показанной на рис. 1.5, А. Обратите внимание на то, что хроматин состоит из ДНК и белков. Зарисуйте строение

хроматиновой нити в интерфазе клеточного цикла, воспользовавшись этой упрощенной схемой.

2) Изобразите процесс суперспирализации хроматина при переходе клетки к митозу. Воспользуйтесь упрощенной схемой, показанной на рис. 1.5, Б.

3) Зарисуйте целую хромосому человека так, как она выглядит на метафазе клеточного цикла. Воспользуйтесь электронно-микроскопическим снимком 12-й хромосомы человека, представленной на рис. 1.4, В. Покажите, что реальная хромосома состоит из компактно упакованных нитей хроматина, часто образующих петли. Обратите внимание, что хромосома включает в себя две хроматиды, соединенные между собой перетяжкой (центромерой). На рисунке обозначьте: 1) хроматиду; 2) центромеру; 3) короткое плечо (p) и длинное плечо (q) хромосомы.

3. КАРИОТИП ЧЕЛОВЕКА

У человека имеется 24 разновидности хромосом. Две из хромосом (X и Y) определяют пол человека, и поэтому они были названы *половыми хромосомами* (или *гоносомами*). Остальные 22 хромосомы, общие для разных полов, названы *аутосомами*. Важное наблюдение состоит в том, что во всех клетках (кроме половых) каждая из аутосом имеет своего двойника (рис. 1.6). Половые хромосомы также образуют пару, хотя члены этой пары разные у разных полов. Различие между мужчинами и женщинами состоит в том, что у женщин имеется пара одинаковых половых хромосомы (X-хромосом), а у мужчин парной к X-хромосоме является другая, чисто мужская, Y-хромосома. По причине парности всех хромосом в соматических клетках их набор называют *двойным* или *диплоидным*, и у человека он равен 46 (23×2) хромосомам. Свойственный организму специфический набор хромосом называют *кариотипом*. У женщин хромосомы в каждой из 23-х пар одинаковы, их кариотип ($22 \times 2 + X + X$). У мужчин имеется 22 пары одинаковых хромосом и одна пара разных хромосом, их кариотип ($22 \times 2 + X + Y$).

Первый шаг в понимании того, почему хромосомный набор соматических клеток устроен именно так, был сделан благодаря изучению хромосом половых клеток (гамет). Как оказалось, и мужские гаметы (сперматозоиды), и женские (яйцеклетки) имеют всего по 23 хромосоме (рис. 1.7). Хромосомный набор

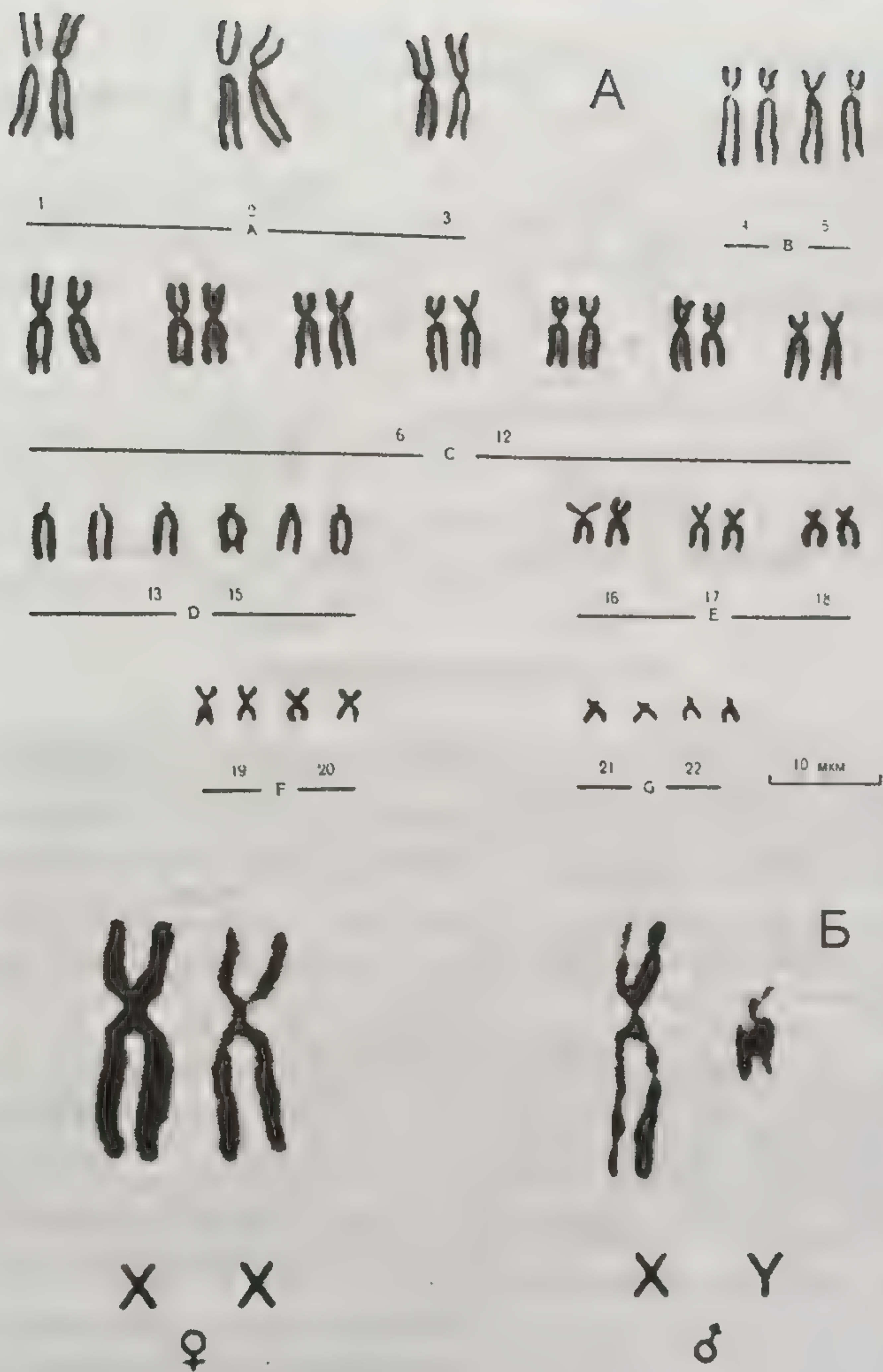


Рис. 1.6. 22 пары аутосом (А) и пары половых хромосом (Б), вместе составляющие кариотип человека. Увеличено в 2500 раз. Аутосомы разделены на 7 групп в соответствии с их размерами и расположением центромер (по международной классификации)

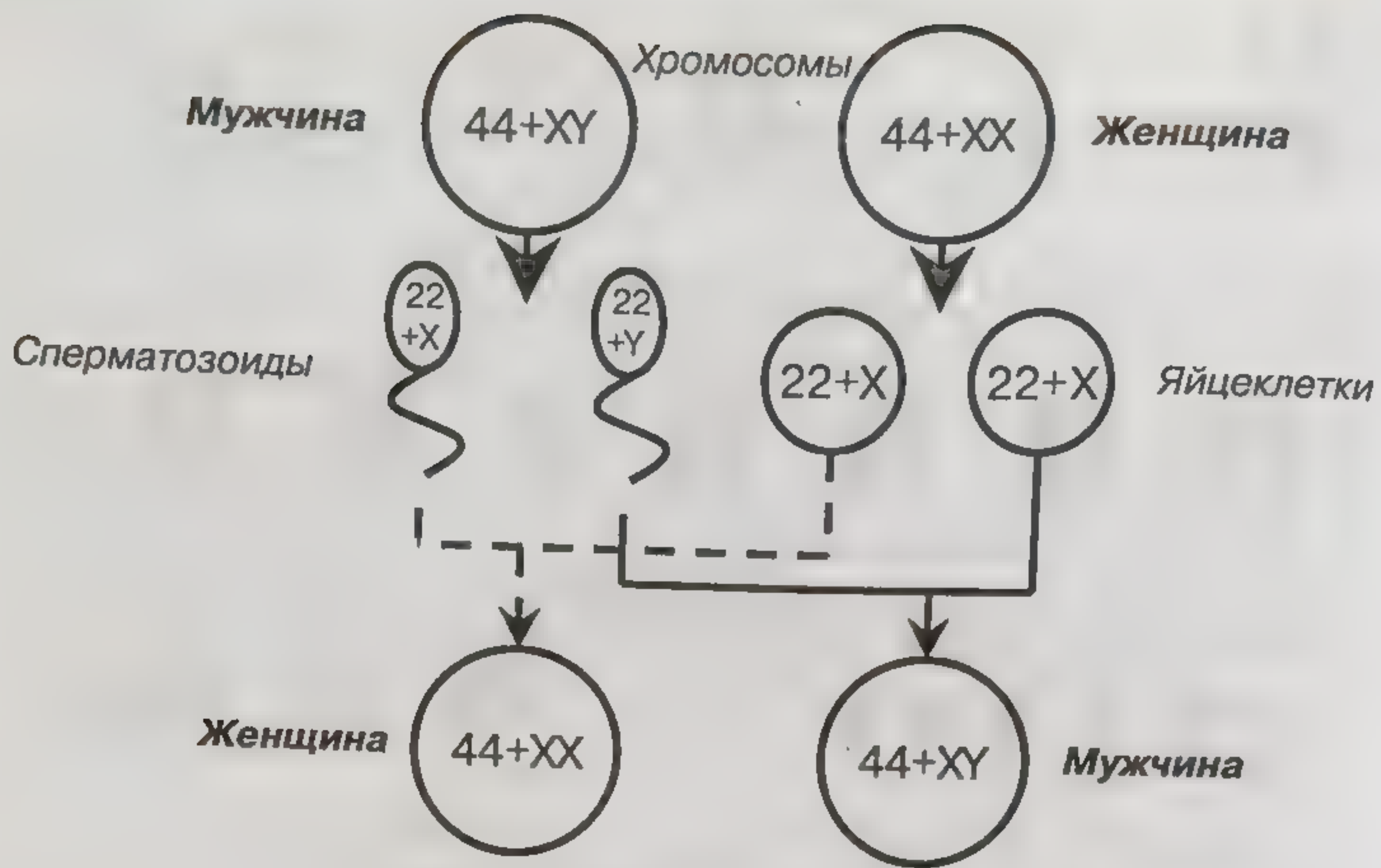


Рис. 1.7. Схема оплодотворения

всех яйцеклеток при этом одинаков, все они имеют в качестве половой X-хромосому. Однако не все сперматозоиды несут одинаковый набор хромосом. Половина из них в качестве половой также имеет X-хромосому, но другая половина сперматозоидов несет не X, а Y-хромосому (это и есть 24-я хромосома человека). Из этого наблюдения был сделан естественный вывод, что оплодотворение яйцеклетки сперматозоидом, несущем X-хромосому, приводит к образованию женского организма с 23 парами одинаковых хромосом ($22 \times 2 + X + X = 46$) (см. рис. 1.7). Слияние же яйцеклетки со сперматозоидом, несущем Y-хромосому, приводит к образованию мужского организма также с 46 хромосомами, но несущему как X-, так и Y-хромосому ($22 \times 2 + X + Y = 46$). Таким образом, клетки взрослого организма (соматические клетки) содержат диплоидный набор хромосом ($2n$) потому, что половину их (n) организм получил от матери, а другую половину (n) от отца.

Количество хромосом у организмов разных видов сильно варьирует. Так, у некоторых видов червей имеется только две хромосомы, у мушки дрозофилы 8, у коровы 120, а у некоторых простейших даже 300. Очевидно, что количество хромосом не может характеризовать размер их геномов (длину ДНК) или количество содержащихся в нем генов, поскольку хромосомы могут быть самых разных размеров. Однако, поскольку для каждого вида число хромосом в норме постоянно, в случае

его изменения можно определенно говорить о патологической наследственности у этого индивидуума.

В 1960 г. в Денвере (США) была разработана первая Международная классификация хромосом человека. В ее основу легли размеры хромосом и положение первичной перетяжки — центромеры. С учетом размера каждая пара аутосом была наделена порядковым номером от 1 (наибольшая) до 22 (наименьшая). (Как оказалось при более точных измерениях, 21-я хромосома все же несколько меньше 22-й, но классификацию менять не стали.) Все хромосомы по положению центромеры разделены на *метацентрические*, *субметацентрические* и *acroцентрические*. Когда учитывают и форму и размеры хромосом, то получают 7 групп хромосом, которые обозначают латинскими буквами: А, В, С, D, Е, F и G. Половые хромосомы рассматриваются отдельно и именуются латинскими буквами — X и Y (рис. 1.6).

Практическая работа

Задание 1.6. Кариотип человека.

1) Рассмотрите рис. 1.6, А, представляющий собой фотографии 22 аутосом человека из атласа по биологии клетки. Найдите среди них пару 4-х и 21-х хромосом, объясните, чем они отличаются.

2) Зарисуйте строение X- и Y-хромосомы по рис. 1.6, Б. Чем эти хромосомы различаются между собой?

Задание 1.7.* Кариотипы других организмов.

1) Проверьте себя, правильно ли вы понимаете термин кариотип. Известно, что диплоидный набор хромосом мушки дрозофилы — 8 хромосом. Половые хромосомы у нее также, как у человека, представлены парой X- и Y-хромосом. Как, по-вашему, выглядит кариотип дрозофилы?

2) Нарисуйте его схематически.

4. ЦИТОГЕНЕТИКА КАК РАЗДЕЛ ПРАКТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Изучением численности хромосом и особенностей их строения занимается одно из направлений генетики — цитогенетика. Развитие современной цитогенетики человека связано с имена-

ми цитологов Д. Тно и А. Левана. В 1956 г. они первыми установили, что у человека 46 (а не 48, как думали раньше) хромосом, что положило начало широкому изучению хромосом человека при патологиях. В 1959 г. французские ученые Д. Лежен, Р. Тюрнен и М. Готье установили хромосомную природу болезни Дауна. В последующие годы были описаны многие другие хромосомные синдромы, часто встречающиеся у человека. Цитогенетика стала важнейшим разделом практической медицины.

Для анализа хромосом человека подходят различные клетки: кожи, костного мозга, но чаще используются клетки крови — лейкоциты (лимфоциты). Когда проводится дородовая диагностика, могут использоваться и разные клетки плода: клетки околоплодной (амниотической) жидкости, клетки ворсинок оболочки хориона, кровь пупочной вены. Хромосомы удобнее всего рассматривать и подсчитывать на стадии метафазы митоза, когда они располагаются в одной плоскости (в метафазной пластинке) (см. рис. 1.4, Б). Поэтому процедура хромосомного анализа сводится в первую очередь к получению большого количества делящихся клеток и к остановке их на стадии метафазы митоза. Для этого берут небольшое количество клеток, например, крови. Лейкоциты отделяют от эритроцитов путем центрифугирования и осаждения последних. В стерильных боксах лейкоциты выращивают в специальной среде с большим числом (около 50) ингредиентов. Среди них особенно необходим белок растительного происхождения — фитогемагглютинин, стимулирующий деления лейкоцитов. В специальных флаконах культуру содержат в термостате при температуре 37°C около трех дней. Когда достаточное число клеток начинает делиться, в культуру вводят слабый раствор колхицина, разрушающего веретено деления и таким образом останавливающего митоз. Из раствора колхицина культуру переносят на несколько минут в гипотонический раствор, где клетки набухают, а хромосомы расправляются. Затем клетки помещают на предметное стекло, фиксируют и окрашивают. Окрашенные клетки осторожно раздавливают, а хромосомы фотографируют. Из увеличенной микрофотографии вырезают все хромосомы, раскладывают согласно величине, připravивая кариограмму.

Денверская классификация хромосом позволяет теперь записывать кариотип любого индивидуума в виде стандартной геномной формулы (табл. 2.5). Нормальный кариотип женщины и мужчины записывается, соответственно, в виде 46,XX

и 46,XY
пол. Если
хромосо
мер, 47,
соем в с
увеличен
тодами с
не только
в структу
отражающ
Идентиф
структур
хромосом
нием к ци
препарато
ными и фл
твует боле
подсчет чи
С помощью
хромосом
мосомные
врожденные
в медицин
методы диф
позволяет в
длине, выра
полос — сег
вания метод
крашивают
выявляемых
что их протя
дой хромосом
легчило их и
расположени
го на Парижс
была введена
по некоторым
были пронум
сегменты, сод
и тоже пронум
последователь
мосомы, в кот
(р — короткое

и 46,XY, где вначале указано общее число хромосом, а затем пол. Если при хромосомных патологиях имеется добавочная хромосома, она обозначается в конце со знаком «+». Например, 47,XX,+21 — так записывается трисомия по 21 хромосоме в случае синдрома Дауна, когда общее число хромосом увеличено до 47 за счет дополнительной 21-й хромосомы. Методами стандартного цитологического анализа можно выявить не только изменение количества хромосом, но и изменения в структуре отдельных хромосом, особенно если изменения отражаются на их размерах.

Идентифицировать хромосомы и определять изменения их структуры только по их величине и форме не просто, поскольку хромосомы имеют сходные размеры и форму. Важным дополнением к цитогенетическим методам стала окраска полученных препаратов. Ее можно проводить простыми, дифференциальными и флуоресцентными методами. Простая окраска способствует более четкому очерчиванию хромосом и облегчает как подсчет числа хромосом, так и учет хромосомных нарушений. С помощью такой окраски были открыты изменения числа хромосом при многих хромосомных болезнях, а также хромосомные мутации, вызывающие самопроизвольные аборты, врожденные пороки развития, опухоли и т. п. В 70-е годы XX в. в медицинской практике начали применяться более тонкие методы дифференциального окрашивания. Такое окрашивание позволяет выявить структурную разнородность хромосом по длине, выражающуюся в чередовании на них светлых и темных полос — сегментов. Наиболее часто используется для окрашивания метод G-окраски (метод Гимза), с помощью которого окрашиваются темные полосы на хромосомах. Природа полос, выявляемых при окраске, до конца еще не ясна. Но оказалось, что их протяженность и рисунок строго специфичны для каждой хромосомы (рис. 1.8). Окрашивание хромосом не только облегчило их идентификацию, но и способствовало определению расположения отдельных генов (картированию генов). Для этого на Парижской конференции в 1971 г. для каждой хромосомы была введена номенклатура участков. Хромосомы были разбиты по некоторым морфологическим признакам на районы, которые были пронумерованы. Затем в этих районах были выделены сегменты, содержащие по одной или несколько полос окраски, и тоже пронумерованы. Каждый участок характеризуют теперь последовательностью цифр. Вначале записывают номер хромосомы, в которой находится участок, затем плечо хромосомы (p — короткое, q — длинное). В плече выделяют район (первая

цифра после плеча) и в районах — сегмент (вторая цифра). В целом запись имеет следующую последовательность: номер хромосомы, плечо, номер района, номер сегмента. Считывают эту последовательность цифр обычно с конца. Например, болезнь галактоземия связана с мутацией в гене, расположенном в участке 9p13, что означает в 3-м сегменте 1-го района длинного плеча 9-й хромосомы.

Построение максимально подробных карт хромосом, на которых указывалось бы положение максимально большого числа генов, является одной из основных целей генетики человека. В настоящее время имеются уже достаточно подробные карты многих хромосом, на которых указаны гены, мутации в которых приводят к известным в медицине патологиям. Для примера на рис. 1.8 схематически изображены 1-я, 4-я и X-хромосома человека после дифференциального окрашивания.

Хромосома 1 — самая большая у человека, на ее долю приходится почти 10% генома. По предварительным оценкам число генов в этой хромосоме приближается к 3000. В настоящее время в ней выявлено более 150 генов, мутации в которых приводят к известным заболеваниям. На рисунке отмечено положение лишь некоторых из них: порфирии, лейкемии, болезни Гоше, катаракты, синдрома Ушера 2-го типа и синдрома Ван-дер-Вуда.

На хромосоме 4 концентрация генов ниже, чем в среднем по геному. На ней расположено около тысячи генов. Из заболеваний, ассоциированных с ней, на рис. 1.8 отмечены хорей Гентингтона, пигментный ретинит, проявляющийся при синдроме Ушера, и один из типов фенилкетонурии.

X-хромосома — это женская половая хромосома, которых у женщины имеется две, а у мужчин — одна. В ходе эмбриогенеза одна из двух X-хромосом женщин инактивируется, так что функционирует в каждой клетке только одна из двух X-хромосом, что уравнивает по числу X-хромосом мужской и женский пол. Генов в этой хромосоме насчитывается около 700. Выявлено большое число мутаций в этих генах. Среди них мутации, которые вызывают мышечную дистрофию Дюшенна, один из видов эпилепсии, гемофилию, синдром Леша-Нихана и синдром ломкой X-хромосомы.

Практическая работа

Задание 1.8.** Цитогенетический анализ.

Цитогенетический анализ позволяет изучить кариотип человека, используя для этого делящиеся клетки. Почему

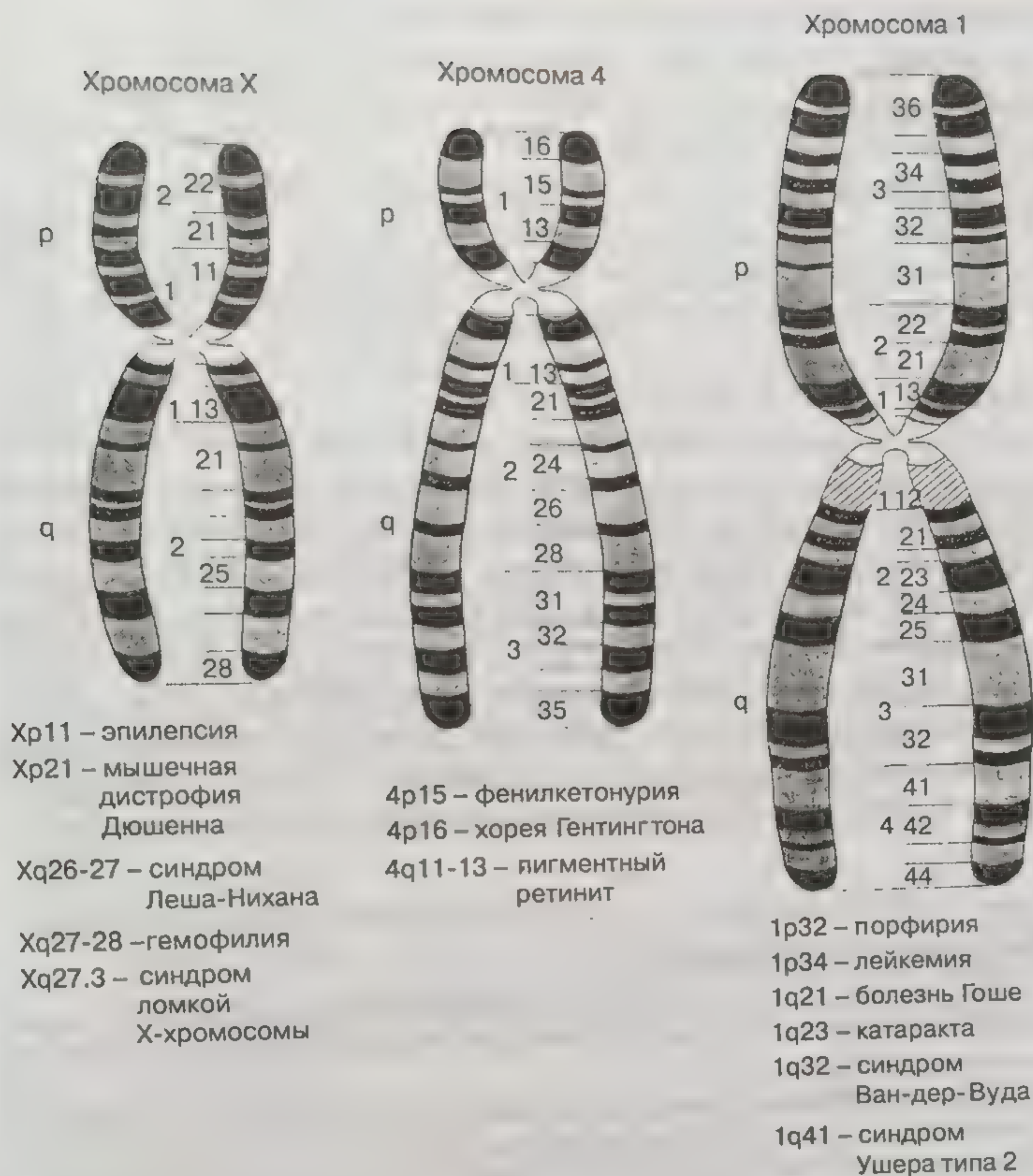


Рис. 1.8. Анатомия 1-й, 4-й и X-хромосомы при дифференциальной окраске:
р, q — соответственно, короткое и длинное плечо хромосомы

используются именно делящиеся клетки? Какие типы клеток чаще всего используются для анализа кариотипа взрослого человека? Каким образом приготавливаются препараты для наблюдения хромосом? Какие дополнительные приемы позволяют провести более надежную идентификацию хромосом и обнаружить в них нарушения? Каковы особенности пренатальной диагностики кариотипа? Как записываются результаты цитогенетического анализа? Как выглядит геномная формула индивидуума?

Задание 1.9. * Хромосомные карты человека.

1) На рис. 1.8 указаны названия генов, мутации в которых приводят к некоторым известным болезням. Рассмотрите строение хромосом. Какие морфологические признаки использованы для нумерации районов и сегментов отдельных хромосом?

2) Отметьте на X-хромосоме положение генов, мутация в которых вызывает мышечную дистрофию Дюшенна (ДД), гемофилию (Г), синдром ломкой X-хромосомы (ЛХ).

Задание 1.10.* Генные адреса.

1) Проверьте свою способность правильно прочитывать хромосомные адреса на следующих примерах. Изучение генных мутаций при синдроме Ушера показало, что он представляет собой группу генетически разнородных заболеваний. Нарушения слуха при этом синдроме могут быть связаны с генами, локализованными в одной из следующих областей: 1q41, 3p25, 11q13, 11p15 и 14q32. На каких хромосомах расположены эти гены?

2) Для возникновения синдрома Дауна достаточно транслокации участка 21q21 на 5 хромосому. В каком сегменте, районе, плече, какой хромосомы расположен этот участок?

Контрольные вопросы

1. Как устроены молекулы белков? Приведите примеры белков. Какие функции выполняют эти белки в организме? Что такое ферменты? Какую функцию они выполняют?

2. Какие клеточные органеллы осуществляют синтез белка? В какой фазе клеточного цикла происходит синтез белка?

3. В какой молекуле содержится информация о структуре данного белка? Всех белков организма?

4. Какую форму и название имеет ядерный материал, содержащий ДНК, в интерфазе клеточного цикла? В митозе?

5. Почему количество хромосом у человека четное? Сколько пар аутосом содержится в генотипе человека?

6. Какой пол у человека гетерогаметен: мужской или женский?

7. Каким образом информация о структуре белка становится известна рибосоме? С помощью каких молекул информация, хранящаяся в ДНК, преобразуется в последовательность аминокислот в белке?

8. Какова роль дифференциальной окраски хромосом в развитии цитогенетики человека?

9. Что такое хромосомная карта? Какие морфологические признаки хромосом используют, чтобы указать локализацию гена на хромосоме?

10. Что такое плечи хромосомы, и как они обозначаются?

11. Что такое кариотип человека? Какими методами он изучается?

12. Как осуществляется диагностика хромосомных нарушений? Какова ее цель?

Практическое занятие 2

ОСНОВНЫЕ СПОСОБЫ ПЕРЕДАЧИ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

1. Половой способ размножения
2. Митоз как основной способ деления клеток
3. Мозаицизм организма как следствие ошибок митоза
4. Мейоз как редукционное деление
5. Хромосомные аномалии, связанные с ошибками мейоза
6. Хромосомные мутации

Цель занятия: изучить особенности передачи наследственной информации при двух основных способах деления клеток: митозе и мейозе и понять, какие нарушения в этих процессах чаще всего приводят к хромосомным заболеваниям.

Мотивация: понимая причины и характер нарушений в клетках организма при разных типах хромосомных отклонений, можно объяснить происхождение различных дефектов.

Форма работы: аудиторная и домашняя (по выбору преподавателя); часть аудиторных заданий выполняется в форме общей дискуссии.

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал по теме (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. III и В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 4);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе;
- ♦ ответить на контрольные вопросы.

Содержание работы: изучить по фотографиям и рисункам с препаратов:

- ♦ митоз в клетках человека;
- ♦ аномалии митоза, приводящие к образованию в организме клеточных популяций с хромосомными отклонениями;
- ♦ мейоз как редукционное деление, обеспечивающее образование гаплоидных половых клеток;
- ♦ ошибки мейоза, приводящие к хромосомным заболеваниям с изменением числа хромосом в организме.
- ♦ **Содержание отчета по практической работе:**
- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ рисунки или таблицы по результатам выполнения задания, ответы на вопросы.

1. ПОЛОВОЙ СПОСОБ РАЗМНОЖЕНИЯ

Передача наследственной информации от родителей потомству у человека обеспечивается половым путем. Преемственность поколений проходит через этапы образования женских и мужских половых клеток, или, как их еще называют, гамет (яйцеклеток и сперматозоидов), последующего оплодотворения и образования зиготы (оплодотворенного яйца) (рис. 2.1). Отцовская и материнская гаметы приносят в зиготу равное число хромосом. Если число хромосом в гамете обозначить n (гаплоидный набор), то число хромосом в зиготе будет равно $2n$ (диплоидный набор) (рис. 2.1). Таким образом, диплоидные ядра содержат две копии каждой хромосомы (отцовского и материнского происхождения), которые называют гомологами. Образовавшаяся зигота делится митозом и дает начало новому многоклеточному организму. В результате каждого митотического деления из одной диплоидной клетки образуются две

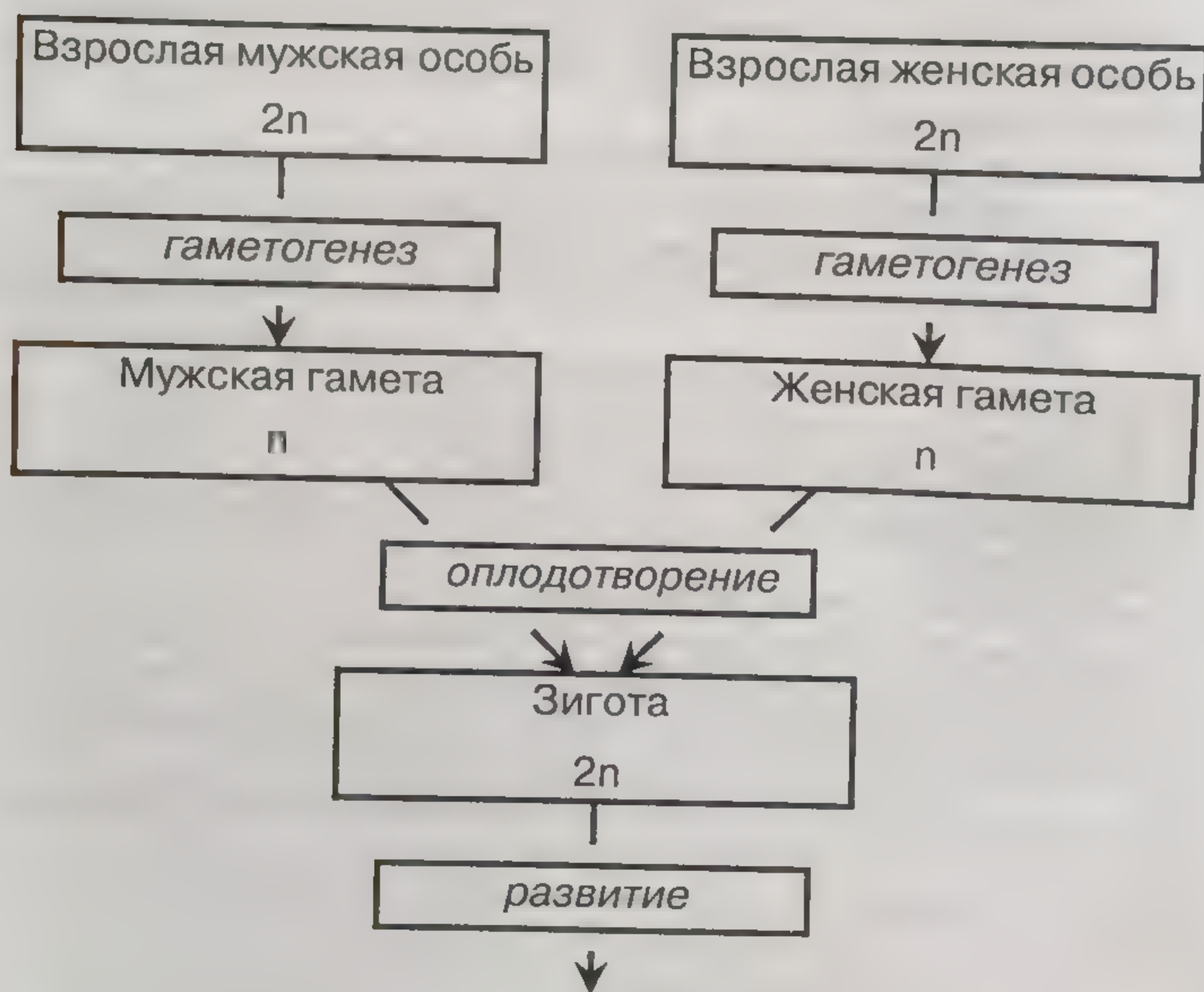


Рис. 2.1. Основные этапы воспроизведения организма

дочерние диплоидные клетки. В процессе мейоза, в отличие от митоза, диплоидное ($2n$) число хромосом, характерное для соматических (не половых) клеток, изменяется до гаплоидного (n), типичного для зрелых половых клеток. Поскольку при гаметогенезе половые клетки получают лишь половину числа хромосом диплоидных клеток, мейоз получил название редукционного деления. Половые клетки формируются только в специализированных репродуктивных структурах — в половых железах или гонадах (яичниках и семенниках) и после образования уже не делятся.

Практическая работа

Задание 2.1. Диплоидные и гаплоидные фазы в жизни клеток.

1) Изучите рис. 2.1. Заполните табл. 2.1, отметив знаком + название, которое соответствует данному типу клеток.

2) Обозначьте их генотип, вычеркнув один из двух предложенных.

Таблица 2.1

Различия между гаметами, зиготами и соматическими (не половыми) клетками

Вид клеток	Гамета	Зигота	Соматическая клетка	Генотип
Нейрон				$n, 2n$
Клетка печени				$n, 2n$
Мышечная клетка				$n, 2n$
Неоплодотворенная яйцеклетка				$n, 2n$
Оплодотворенная яйцеклетка				$n, 2n$
Сперматозоид				$n, 2n$
Яйцеклетка, оплодотворенная сперматозоидом, ядро которого убито рентгеновским излучением				$n, 2n$
Клетка развивающегося зародыша				$n, 2n$

2. МИТОЗ КАК ОСНОВНОЙ СПОСОБ ДЕЛЕНИЯ КЛЕТОК

Цель митоза — произвести две идентичные дочерние клетки, каждая из которых получает от родительской клетки копию ее генома. В процессе митоза дочерние клетки получают то же диплоидное число хромосом ($2n$), которое характерно для родительских соматических клеток. Таким образом, митоз — это основной способ размножения клеток, при котором из одной родительской диплоидной клетки образуется 2 дочерних, тоже диплоидных. Для этого клетка сначала должна произвести копию своих хромосом. Количество хромосом увеличивается вдвое еще до начала митоза — в интерфазе клеточного цикла, т. е. тогда же, когда реплицируется ДНК и удваивается геном. Митоз же фактически представляет собой механизм распределения двойного набора хромосом, образованного в интерфазе, поровну между дочерними клетками.

В митозе выделяют четыре последовательные стадии — профазу, метафазу, анафазу и телофазу (рис. 2.2). В профазе происходит конденсация и спирализация (скручивание) хроматина, в результате чего он приобретает форму хромосом, которые становятся видимыми под микроскопом на окрашенных препаратах. Ядерная мембрана растворяется под действием ферментов, ядрышко исчезает. Центриоли расходятся к полюсам клетки. Затем между центриолями начинает формироваться фигура из микротрубочек, получившая название веретена деления, которое к концу этой фазы вытягивается вдоль длинной оси клетки. Оно состоит из белка тубулина. К концу профазы каждая хромосома состоит из двух хроматид (сестринских молекул ДНК), которые удерживаются вместе центромерой. В метафазе хромосомы располагаются на экваторе клетки в центре веретена. Будучи скрепленными центромерой, к которой прикрепляются нити веретена, хроматиды пока удерживаются вместе, но плечи их уже разъединяются. В анафазе происходит продольное разделение хромосом в области центромеры, в результате чего каждая сестринская хроматида получает свою собственную центромеру и становится дочерней хромосомой. Хромосомы двигаются к соответствующим полюсам веретена за счет укорочения его микротрубочек. В телофазе дочерние хромосомы достигают полюсов, удлиняются и постепенно деспирализуются. Образуется ядерная оболочка, вновь появляется ядрышко. На заключительном этапе клеточного

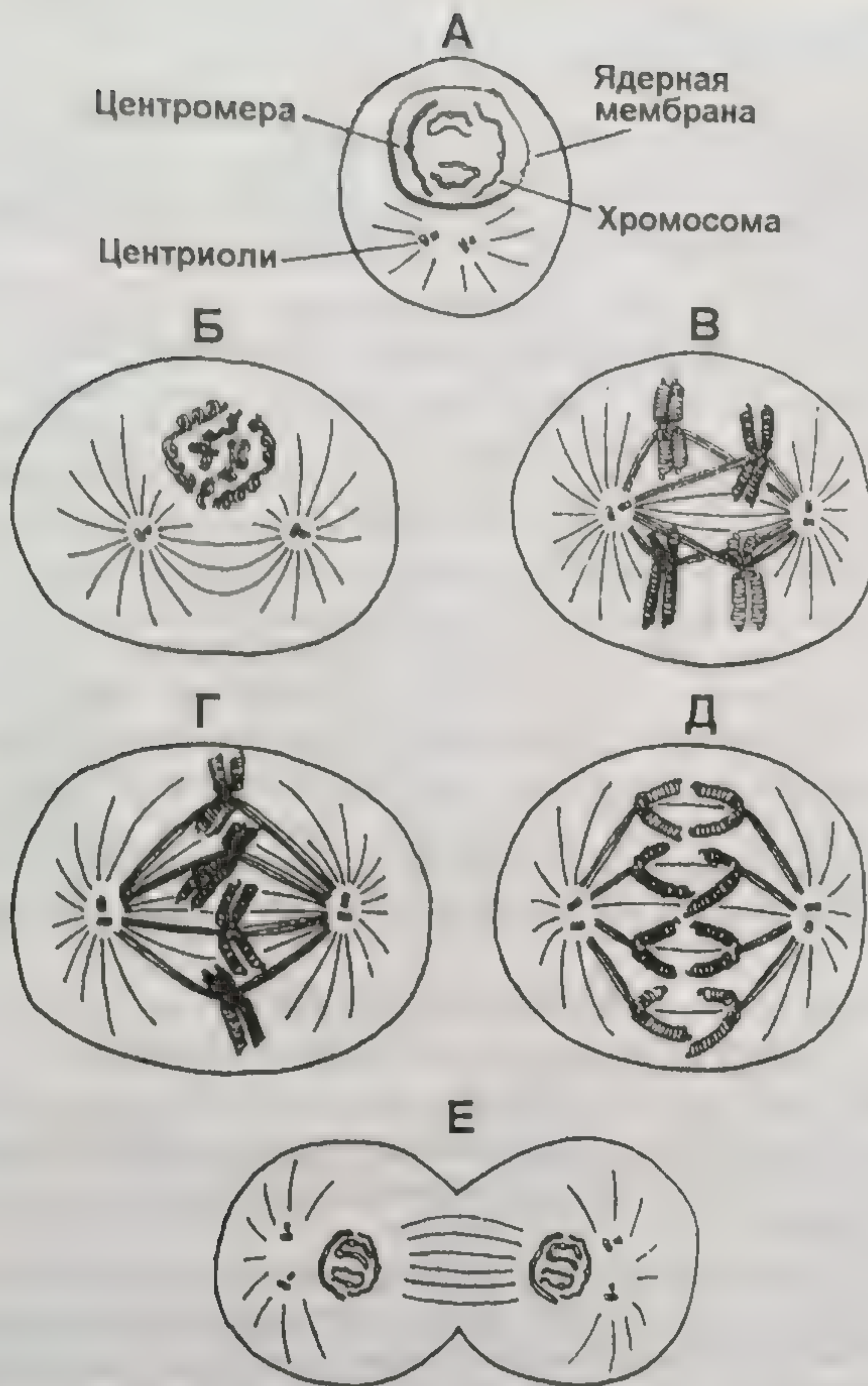


Рис. 2.2. Последовательные стадии митоза: конец интерфазы (А), ранняя профаза (Б), поздняя профаза (В), метафаза (Г), анафаза (Д), телофаза (Е).

Для простоты показаны только четыре хромосомы

деления происходит цитокинез (деление цитоплазматической части клетки). Этот процесс заканчивается образованием в экваториальной зоне клетки перетяжки, которая разделяет делящуюся клетку на две дочерние.

Каждое клеточное деление — непрерывный процесс. Факторами, инициирующими и координирующими митоз, являются специальные белки. Продолжительность митоза у разных клеток различна и составляет от нескольких часов до нескольких дней. Она зависит от типа тканей, физиологического состояния организма, внешних факторов среды (например, температуры).

Большинство клеток в организме со временем стареет, и они гибнут. Подсчитано, что организм взрослого человека ежедневно теряет около 1—2% своих клеток в результате их гибели. Например, клетки печени живут около 18 месяцев, эритроциты — 4 месяца. В результате митоза погибающие клетки заменяются вновь образующимися. Считают, что «клеточное содержание» организма человека полностью обновляется приблизительно каждые 7 лет. Разные ткани обладают неодинаковой митотической активностью. Эпителиальные клетки, покрывающие дыхательный, пищеварительный и мочеполовой тракты, например, замещаются в течение нескольких дней. Примером быстрорастущих тканей являются эмбриональные ткани. В стабильных же тканях, например, в центральной и периферической нервной системе, клетки практически не делятся. В них происходят лишь возрастные изменения.

Практическая работа

Задание 2.2. Фазы митоза.

1) Изучите рис. 2.2. Зарисуйте клетки, находящиеся в периоде интерфазы, непосредственно предшествующем митозу, и в четырех основных фазах митоза: профазе, метафазе, анафазе, телофазе.

2) На рисунке обозначьте хроматин и хромосомы. Для каждой фазы укажите количество наборов хромосом в клетке, принимая за единичный набор хромосомы, состоящие из одной хроматиды.

3. МОЗАИЦИЗМ ОРГАНИЗМА КАК СЛЕДСТВИЕ ОШИБОК МИТОЗА

Митоз, несмотря на всю его сложность, является хорошо отрегулированным процессом, и ошибки, связанные с ним, чрезвычайно редки. Тем не менее, иногда после митоза воз-

никают клетки, генотип которых не соответствует в точности генотипу родительской клетки. Это приводит к формированию мозаичных по генотипу особей. «Мозаики» являются организмами, происходящими из нормальных гамет, образующих после оплодотворения зиготы с нормальным диплоидным ($2n$) набором хромосом. Их отклонение от нормы начинается с нерасхождения какой-либо пары хроматид при митозе у одной из клеток делящейся зиготы (рис. 2.3). Та из двух дочерних клеток, которая не получила одной хромосомы, обычно

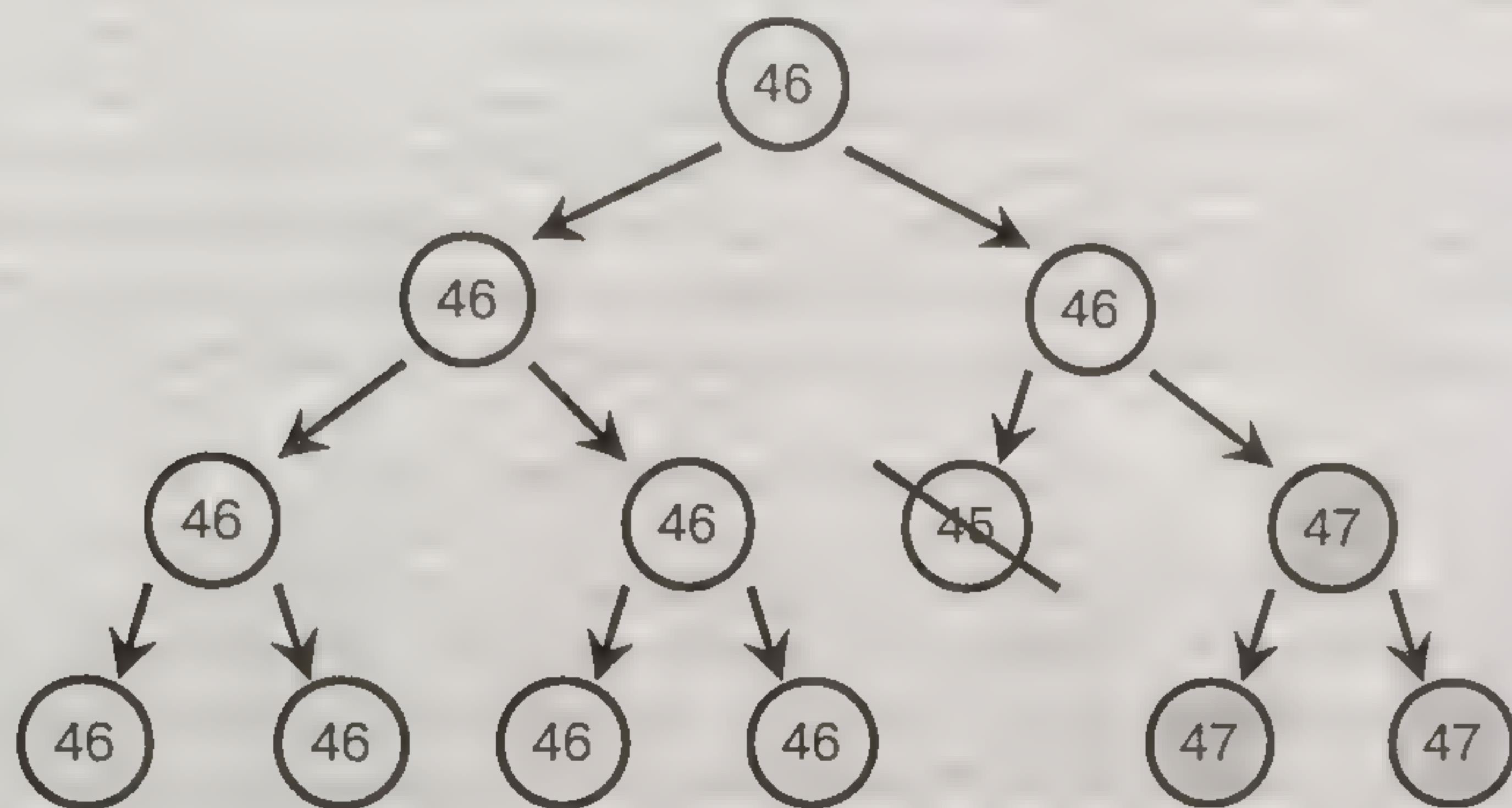


Рис. 2.3. Формирование мозаичного организма с генотипом 46/47 в эмбриогенезе как следствие аномального митоза

погибает. Клетки с дополнительной хромосомой (с набором $2n + 1$) могут жить и продолжать размножаться. Если ошибка митоза происходит рано в эмбриогенезе, то, поскольку аномальная клетка продолжает активно делиться, в зиготе может сформироваться большая группа клеток (клон) с аномальным числом хромосом. Органы и ткани развивающегося из такой зиготы организма будут иметь часть клеток с нормальным диплоидным набором хромосом, а часть с аномальным, содержащим дополнительную хромосому. Это явление называют *хромосомным мозаицизмом*, а людей с мозаицизмом — «хромосомными мозаиками». Таким образом, термином «мозаики» обозначаются случаи совместного существования в организме двух достаточно крупных популяций клеток, имеющих разные хромосомные наборы.

Внезапные и устойчивые изменения генотипа, возникающие под влиянием внешней и внутренней среды, называются

мутациями. Мутации, при которых изменяется общее число хромосом, называются геномными мутациями. Если мутации возникают в соматических клетках и наследуются дочерними клетками, то их называют соматическими мутациями. Таким образом, причиной мозаицизма организма являются соматические геномные мутации.

Между соматическими геномными мутациями и заболеваниями человека существует прямая связь. Так, мозаичными оказываются некоторые больные с синдромом Дауна. Особенно часто мозаицизм соматических клеток встречается при синдромах, вызванных аномалиями числа половых хромосом. Фенотипические последствия соматических мутаций, как правило, обнаруживаются только у самой мозаичной особи, и не передаются потомству, поскольку аномальные по генотипу клетки не всегда попадают в гонады. Однако если все же это случается, болезнь может передаваться по наследству.

Практическая работа

Задание 2.3. Нерасхождение хромосом при митозе.

1) Нарисуйте схему аномального митоза гипотетической клетки, содержащей 4 хромосомы, приводящего к мозаицизму. Покажите, что в профазе удвоенная ДНК каждой хромосомы образует две хроматиды, скрепленные центромерой. В метафазе 4 хромосомы выстраиваются в экваториальной плоскости клетки. До этой стадии митоз идет без отклонений от нормы. В анафазе хроматиды трех хромосом разъединяются и отходят к противоположным полюсам. В четвертой хромосоме имеет место нерасхождение хроматид, в результате чего обе хроматиды перемещаются к одному и тому же полюсу. В телофазе клетка разделяется, образуя две дочерние клетки.

2) Покажите эти клетки далее в профазе следующего деления, одна имеет три хромосомы — на одну меньше, чем в материнской клетке, другая — пять хромосом, на одну больше, чем в материнской клетке.

4. МЕЙОЗ КАК РЕДУКЦИОННОЕ ДЕЛЕНИЕ

Если бы сперматозоиды и яйцеклетки образовывались в процессе митоза, то в зиготе становилось бы в два раза больше хромосом, чем в родительских клетках. Поскольку этого не

случается, ясно, что должен существовать еще один тип деления, при котором число хромосом уменьшается вдвое. Это деление называется редукционным или мейозом. Мейоз — это особый тип клеточного деления, который происходит только в первично-половых клетках: сперматоцитах и ооцитах и при котором из этих диплоидных клеток образуются гаплоидные (сперматозоиды и яйцеклетки). Механика деления — образование веретена деления и его разборка — при мейозе та же самая, что и при митозе. Однако хромосомы ведут себя в мейозе иначе, чем в митозе, и поэтому результат оказывается иным.

Начинается мейоз с той же позиции, что и митоз: после стадии репликации ДНК и удвоения каждой хромосомы. Таким образом, в начале мейоза у клетки имеются пары гомологичных хромосом, как у любой диплоидной клетки, и к тому же каждая хромосома удвоена за счет синтеза ДНК. Чтобы образовать гаплоидные клетки, каждая из которых имеет один набор хромосом, мейозу требуется два клеточных деления. Подробнее этот процесс можно представить в виде серии следующих одно за другим событий, а именно: интерфазы I и вслед за ней 1-го мейотического деления: ранней профазы I, поздней профазы I, метафазы I, анафазы I, телофазы I; а затем — интерфазы II и 2-го мейотического деления: профазы II, метафазы II, анафазы II, телофазы II (рис. 2.4).

Первое мейотическое деление характеризуется более длинной профазой, чем митоз. Как только она начинается, гомологичные хромосомы определенным образом притягиваются друг к другу и образуют сцепленные пары. В анафазе I начинается движение центромер гомологичных хромосом к противоположным полюсам клетки. В результате этого происходит разделение гомологичных хромосом. Каждая хромосома состоит теперь из двух сестринских хроматид, удерживаемых центромерой, которая не делится и остается неизменной. В телофазе I хромосомы достигают полюсов, чем заканчивается 1-е мейотическое деление и происходит цитокинез. После телофазы I наступает короткая интерфаза II (интеркинез), в которой хромосомы деспирализуются и становятся диффузными, но иногда телофаза I переходит прямо в профазу II 2-го мейотического деления.

Перешедшие ко 2-му мейотическому делению дочерние клетки в гонадах мужчин называются *сперматоцитами* II порядка, а в гонадах женщины — ооцитами II порядка. После 1-го деления мейоза каждая дочерняя клетка наследует

по две копии каждой из гомологичных хромосом и поэтому все еще содержит диплоидное количество ДНК. Образование гаплоидных ядер гамет происходит в результате 2-го деления мейоза каждой дочерней клетки. 23 хромосомы, состоящие

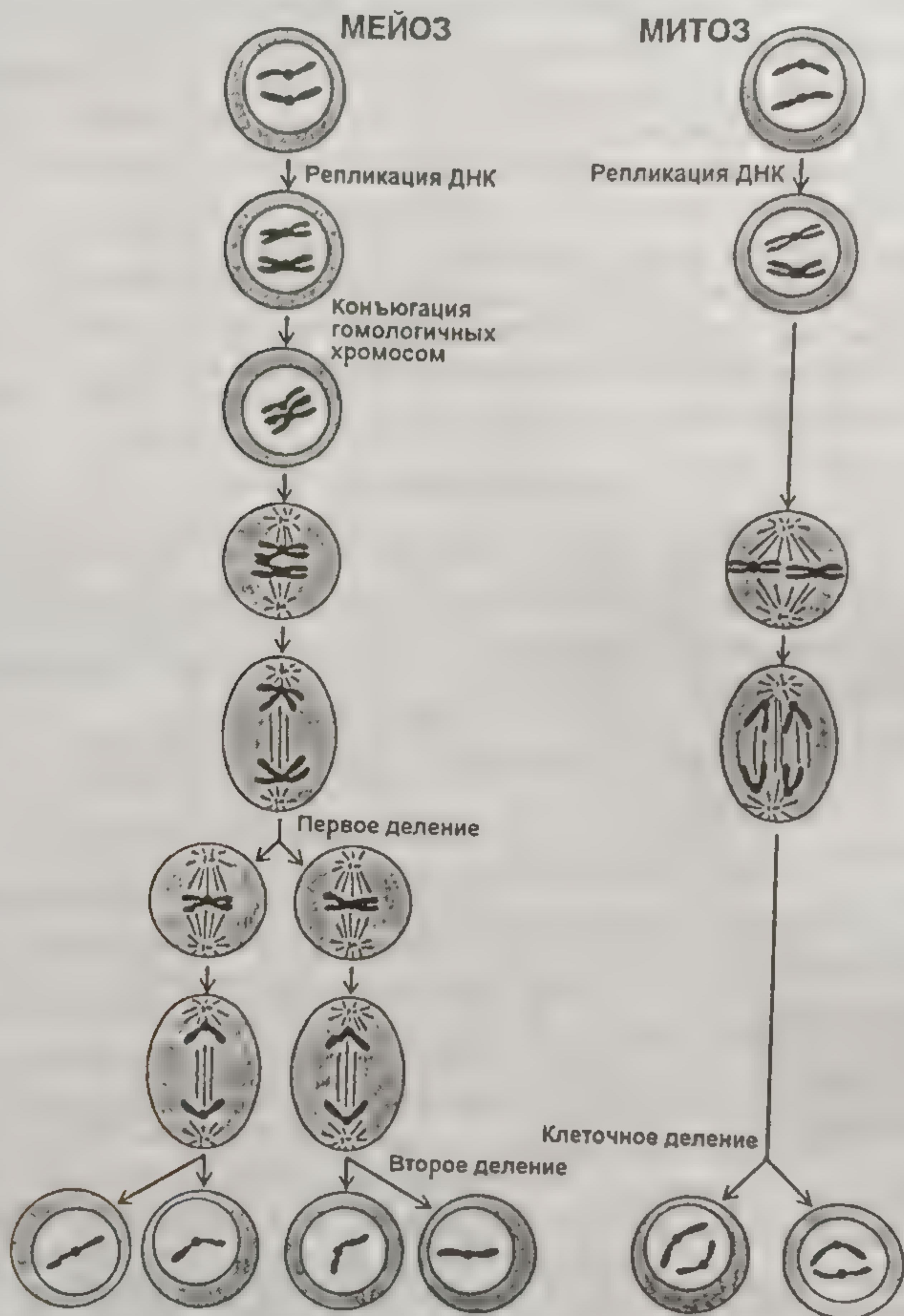


Рис. 2.4. Последовательные стадии двух делений мейоза (слева). Для простоты показана только пара гомологичных хромосом. Для сравнения показан митоз аналогичной клетки (справа)

из парных сестринских хроматид, связанных центромерами, выстраиваются в центре нового веретена, и проходят профазу II и метафазу II. В анафазе II сестринские хроматиды отделяются друг от друга, как при обычном митозе, в результате чего из каждого дочернего сперматоцита или ооцита II порядка образуются две гаплоидные клетки. К примеру, каждый сперматоцит II порядка дает два сперматиды, из которых затем дифференцируются сперматозоиды. Число хромосом в сперматиде — 23. Однако хромосомы сперматидов одиночные, а хромосомы сперматоцитов II двойные, поскольку построены из двух хроматид. Следовательно, в ядре каждого сперматиды содержится одиночный набор ДНК негомологичных хромосом.

Резюмируя, можно сказать следующее. Мейоз состоит из двух делений. При 1-м мейотическом делении разделяются по разным клеткам гомологичные хромосомы, и каждый сперматоцит или ооцит I порядка образует два сперматоцита или ооцита II порядка. При этом каждая негомологичная хромосома все еще состоит из двух сестринских хроматид, образованных в результате репликации ДНК, предшествующей 1-му мейотическому делению. После 2-го мейотического деления, идущего по типу митоза, сестринские хроматиды расходятся по дочерним клеткам, и из каждого сперматоцита или ооцита II порядка получается по два сперматозоида или две яйцеклетки, а всего из каждого сперматоцита и ооцита I порядка — по четыре половых клетки с гаплоидным набором хромосом.

Практическая работа

Задание 2.4. Фазы мейоза.

- 1) Изучите рис. 2.4.
- 2) Зарисуйте основные хромосомные комплексы, образующиеся в 1-м и 2-м делениях мейоза.

Задание 2.5. Различие и сходство между митозом и мейозом.

- 1) Проверьте, насколько хорошо вы понимаете различия между митозом и мейозом.
- 2) Рассмотрите рис. 2.4, на котором приведены схемы обоих делений.
- 3) В табл. 2.2 отметьте значками «+» или «-» наличие или отсутствие при митозе и мейозе указанных характерных признаков.

Различия между типами деления клеток

Таблица 2.2

Характерный признак	Митоз	Мейоз
Начинается в соматических клетках		
Завершается образованием соматических клеток		
Завершается образованием половых клеток		
Число хромосом у дочерних клеток равно числу хромосом у родительских клеток		
Число хромосом у дочерних клеток уменьшено вдвое		
Состоит из двух последовательных делений		
Состоит из одного деления		
Делению предшествует удвоение числа хромосом		
Осуществляется с помощью веретена деления		
Имеет фазу конъюгации хромосом		
Количество дочерних клеток — две		
Количество дочерних клеток — четыре		
Длинная профаза		
Непрерывный и быстро завершающийся процесс		
Возможны остановки на многие годы на промежуточных этапах		

Задание 2.6. Разнообразие комбинаций признаков при половом способе размножения.

Гомологичные хромосомы каждого из родителей, являются хромосомами их матери и отца (бабушек и дедушек их будущих детей).

1) Нарисуйте несколько возможных сочетаний прародительских хромосом, которые могут образоваться после мейоза в гаметах родителей и затем передаться их детям (на примере организма с двумя парами хромосом).

2) Объясните, почему одни внуки более похожи на своих бабушек, а другие — на дедушек.

5. ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ, СВЯЗАННЫЕ С ОШИБКАМИ МЕЙОЗА

Большинство организмов с хромосомными аномалиями появляются по причине нарушений гаметогенеза (т. е. мейоза) у одного из родителей. Хромосомные изменения, возникающие

5. Лица 22
Мейоз

в половых клетках, называют генеративными мутациями. Все клетки организма, в зачатии которого принимала участие модифицированная гамета, будут содержать аномальные хромосомы. Когда в клетках изменяется число хромосом, говорят о геномных мутациях.

Биологам уже давно известен механизм, посредством которого в гаметах может появиться лишняя хромосома. К. Бриджес, работая в начале прошлого века с плодовыми мушками, обнаружил в обычном процессе мейоза нарушение, названное им нерасхождением хромосом. Женская особь плодовой мушки помимо трех пар аутосом, как и человека, имеет пару X-хромосом (мужская имеет одну X-хромосому и одну Y-хромосому). При обычном мейозе у женской особи образуются яйцеклетки с одной X-хромосомой, а у мужской особи — сперматозоиды с X-хромосомой или с Y-хромосомой. Бриджес обнаружил, что две X-хромосомы женской зародышевой клетки иногда не расходятся в 1-м делении мейоза. Поэтому одна из яйцеклеток, образующихся при втором делении, получает обе X-хромосомы. В результате последующего оплодотворения этой яйцеклетки обычным сперматозоидом с одной Y-хромосомой появляется необычная мушка, клетки которой имеют набор хромосом XXU (у мух по внешним признакам, как и у человека, это мужская особь).

У людей имеется несколько синдромов, связанных с нерасхождением половых хромосом. У женщин — это трисомия X (трипло-X) с генотипом XXX, у мужчин — синдром лишней X-хромосомы (синдром Клайнфельтера) с генотипом XXU и синдром лишней Y-хромосомы (синдром XYU). При этих синдромах общее число хромосом увеличивается до 47. Встречаются и моносомии, например, XO при синдроме Шерешевского-Тернера. У больных с этим синдромом в генотипе уменьшено общее число хромосом до 45 по причине отсутствия одной из X-хромосом.

При нерасхождении аутосом в гаметогенезе родителей у детей также возникают трисомии. При этом каждый случай характеризуется своим синдромом: трисомия 13 — синдром Патау, трисомия 18 — синдром Эдвардса и трисомия 21 — синдром Дауна. С усовершенствованием техники цитологических исследований удалось выявить и небольшое число детей, родившихся с трисомиями по хромосомам группы C (с 6-й по 12-ю). На рис. 2.5 приведена схема образования

Нерасхождение хромосом в гаметогенезе также может приводить к моносомии (наличию только одной из пары гомологичных



Рис. 2.5. Формирование организма с трисомией как следствие аномального мейоза.

Нерасхождение хромосом в мейозе. в данном случае в женском организме, приводит к образованию половых клеток либо с 22-я хромосомами вместо 23-х, либо с 24-я. После оплодотворения яйцеклток с 24-я хромосомами зиготы дают развитие организма, все клетки которого имеют 47 хромосом. В таком генотипе одна их хромосом представлена не парой, а тремя гомологичными хромосомами

хромосом). Но моносомии, за исключением женщины XO, практически не встречаются, так как это настолько тяжелое нарушение, что эмбрион погибает на самой ранней стадии развития.

Практическая работа

Задание 2.7. Нерасхождение половых хромосом при мейозе у дрозофилы.

1) Прочтите про опыты К. Бриджеса, который работал в начале прошлого века с плодовыми мушками дрозофилами и обнаружил у некоторых из них нерасхождение X-хромосом в 1-м делении мейоза.

Проверьте, насколько хорошо вы представляете себе последствия такого нерасхождения для генотипа яйцеклеток и будущего организма.

Еще раз изучите рис. 2.4 и представьте, что после конъюгации гомологичные X-хромосомы не расходятся.

Предположите, что последующие стадии мейоза пройдут по тому же принципу, что и в норме.

2) Заполните табл. 2.3, указав число X-хромосом на каждой стадии мейоза в дочерних клетках в норме и при нерасхождении X-хромосом в 1-м делении мейоза. Изменится ли количество X-хромосом в яйцеклетках, если нерасхождение X-хромосом случится во 2-м делении мейоза?

Таблица 2.3

Нерасхождение половых хромосом при мейозе у дрозофилы

Стадия мейоза	Число X-хромосом в норме	Число X-хромосом при нерасхождении в 1-м делении	Число X-хромосом при нерасхождении во 2-м делении
Интерфаза I	?	?	?
Конец 1-го деления мейоза	?	?	?
Интерфаза II	?	?	?
Конец 2-го деления мейоза	?	?	?

Задание 2.8. Нерасхождение аутосом при мейозе у человека.

1) Сделайте то же, что и в задании 2.9, но для 21-й хромосомы женщины. Сколько 21-х хромосом будет у ребенка, если у матери случится нерасхождение 21-й хромосомы в 1-м делении мейоза? Во 2-м делении мейоза? Считайте, что у отца мейоз проходил нормально. Сколько 21-х хромосом внесет в зиготу сперматозоид? Сколько 21-х хромосом будет всего в зиготах? Заполните табл. 2.4.

Таблица 2.4

Нерасхождение 21-й хромосомы при мейозе у женщины

Стадия мейоза	Число 21-х хромосом в норме	Число 21-х хромосом при нерасхождении в 1-м делении	Число 21-х хромосом при нерасхождении во 2-м делении
Интерфаза I	?	?	?
Конец 1-го деления мейоза	?	?	?
Интерфаза II	?	?	?
Конец 2-го деления мейоза	?	?	?

6. ХРОМОСОМНЫЕ МУТАЦИИ

Преждевременное прекращение беременности встречается у более, чем 10% женщин. При исследованиях таких случаев у половины абортированных плодов наблюдались хромосомные нарушения, при которых число хромосом оставалось нормальным, но имелись изменения структуры хромосом. Такие нарушения называют хромосомными мутациями или хромосомными абберациями. Они возникают как в интерфазе клеточного цикла, так и во время митоза и мейоза. К наиболее частым хромосомным мутациям относятся делеции (отрывы участков хромосом), транслокации (обмены участками) и инверсии (повороты участков), а также образование кольцевых фрагментов. Причиной таких мутаций являются разрывы внутри хромосом с последующими обменами свободными участками.

Делеции (del) больших участков хромосом почти всегда не совместимы с жизнью. Если плод и выживает, он характеризуется серьезными нарушениями развития. Самый известный случай — утрата части короткого плеча 5-й хромосомы. Младенцы с этим нарушением имеют признаки синдрома «кошачьего крика».

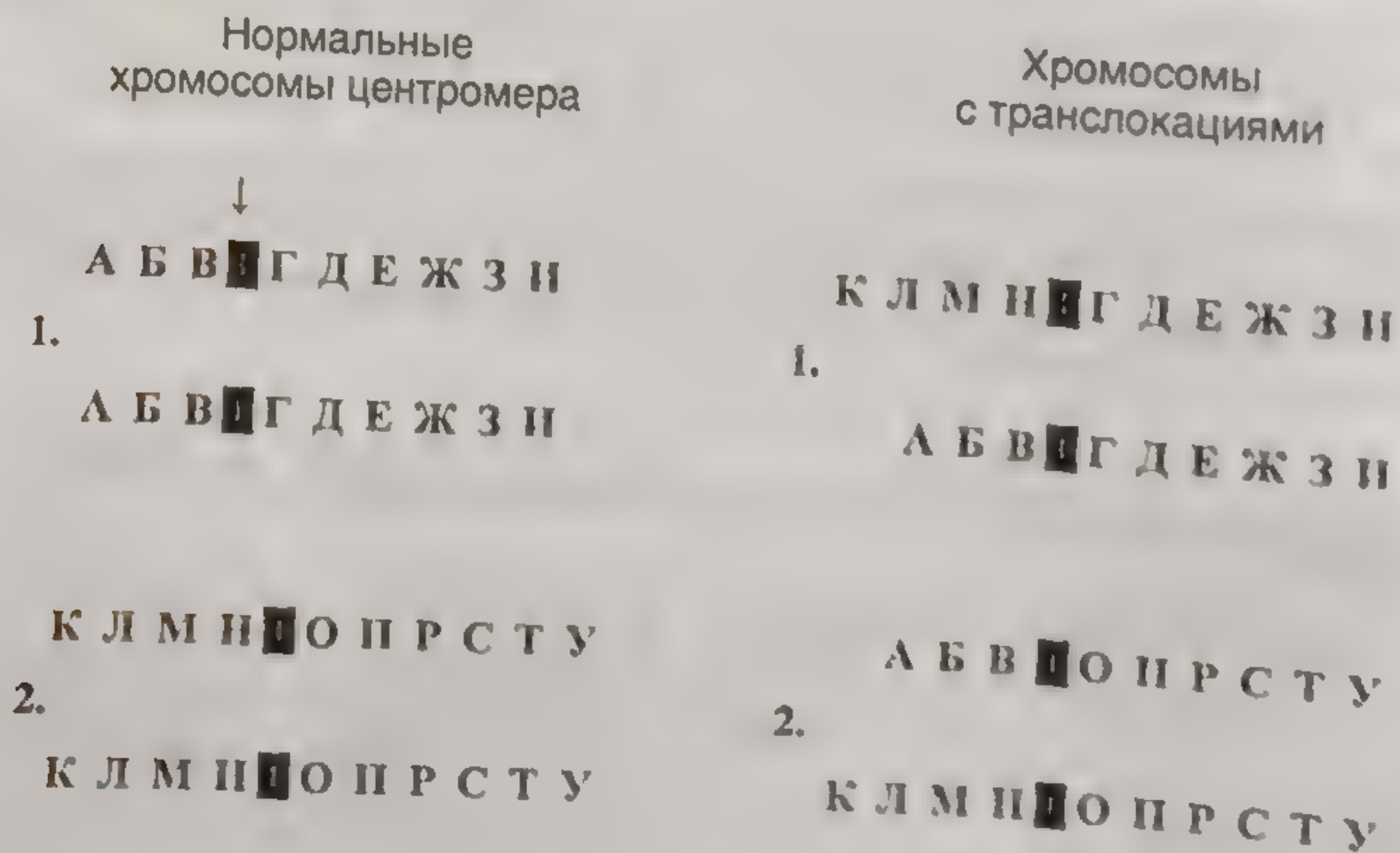


Рис. 2.6. Пример транслокации.

Схематически изображены две пары нормальных хромосом (слева) и те же хромосомы после транслокации (справа). Участки хромосом изображены как последовательности букв. На 1-ю хромосому перенесен участок короткого плеча 2-й хромосомы, а на 2-ю хромосому — участок короткого плеча 1-й хромосомы.

чьего крика». У них обнаруживаются тяжелые физические и психические дефекты. Другие синдромы вызваны потерями сегментов других хромосом, в том числе 4-й, 18-й, 21-й и 22-й. Среди больных с синдромом Шерешевского-Тернера встречаются случаи делеции участка X-хромосомы при общем нормальном количестве хромосом.

Обмены между участками хромосом называются транслокациями (t). Транслокации — частая причина наследственных нарушений. Описаны транслокационные варианты синдрома Дауна, синдрома Шерешевского-Тернера и др. При таких типах наследственной патологии у больного в генотипе встречаются хромосомы, которые приобрели участки других хромосом. Обычно транслокации передают детям фенотипически здоровые родители, у которых в генотипе имеются сбалансированные транслокации. Сбалансированная транслокация может образовываться по схемам, показанным на рис. 2.6 и 2.7. Для осуществления сбалансированной транслокации необходимо наличие двух разрывов (одного в одной хромосоме, другого — в другой) с последующим соединением разорванных кусков. Фенотипически родители со сбалансированными транслокациями нормальны, поскольку имеют полный набор генов, хотя и расположенных в необычных местах. Однако при расхождении хромосом в мейозе у такого родителя могут образоваться ненормальные гаметы с хромосомами, в которых участки транслокаций уже не дополняют друг друга. Присутствие дополнительного участка приводит к дупликации генов в генотипе и нарушению генного баланса в организме больного ребенка.

В особый тип выделяют так называемые робертсоновские транслокации, названные так по имени ученого, исследовавшего их механизм. Наличие таких транслокаций у фенотипически здоровых родителей приводит в высоком проценте случаев к хромосомным аномалиям и болезням у детей. К примеру, синдром Дауна у детей может возникать по причине так называемой 21/D транслокации у одного из родителей. В кариотипе человека есть 5 пар аутом, у которых короткие плечи очень малы (acrocentric хромосомы). Три пары из них (13—15) принадлежат к группе D, а две (21 и 22) к группе G. Иногда одна из двух гомологичных 21-х хромосом по неизвестной причине соединяется своим коротким плечом конец в конец с коротким плечом какой-нибудь из хромосом группы D (например, 14-й) и образует одну более крупную метацентрическую хромосому (рис. 2.7). Очевидно, что наличие робертсоновской транслокации приводит к изменению числа

хромосом. У человека с робертсоновской транслокацией образуются разные по качеству гаметы: часть гамет оказываются полностью нормальными, часть имеют очень сильные дефекты в виде делеции 21-й хромосомы, часть сохраняет робертсоновскую транслокацию (см. рис. 2.7). Поэтому в потомстве у такого родителя могут быть и здоровые дети, и носители робертсоновской транслокации, и дети с синдромом Дауна, у которых в дополнении к двум 21-й хромосомам имеется длинное плечо 21-й хромосомы, прикрепленное к хромосоме группы D. Помимо этого, в браке с таким супругом могут часто наблюдаться прерванные беременности и выкидыши. Ясно, что в случае обнаружения признаков даже сбалансированной транслокации у одного из родителей в генетической консультации должны предупреждать родительскую пару о возможных осложнениях

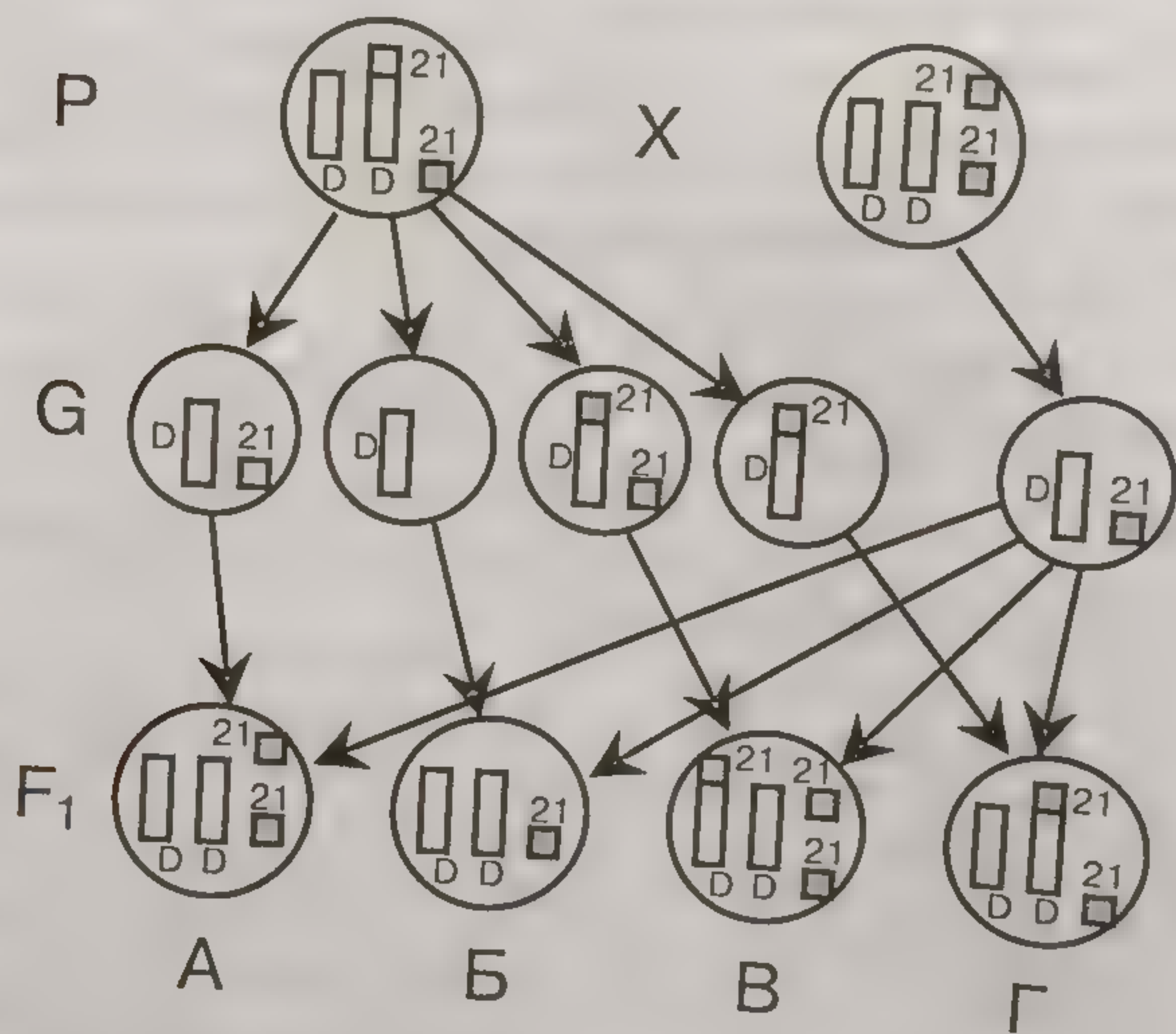


Рис. 2.7. 21/D сбалансированная робертсоновская транслокация у одного из родителей (по А. Стивенсону и Б. Дэвисону, 1972). Отец является носителем сбалансированной транслокации 21/D и, соответственно, носителем синдрома Дауна. Хромосома 21 обозначена серым. Показано потомство в такой семье: Г — возможные варианты гамет; А — зигота с нормальным генотипом; Б — зигота, моносомная по хромосоме 21; В — зигота, трисомная по хромосоме 21, синдром Дауна; Г — зигота со сбалансированной транслокацией 21/D (повторное носительство синдрома Дауна)

беременности и сообщать о высоком риске рождения ребенка с наследственными хромосомными нарушениями.

Если оторванный участок хромосомы вставляется в то же место, но в обратной последовательности, то говорят об *инверсии* (inv) внутри хромосомы. Инверсии можно опознать по изменившемуся рисунку полос на хромосоме. Они называются *перичесентрическими*, если включают центромеру, и *парацентрическими*, если включают участок только одного какого-то плеча хромосомы. Инверсии в генотипе фенотипически здорового родителя, как и транслокации, сильно влияют на способность к деторождению. У супругов, один из которых имеет инверсию, часто происходит прерывание беременностей и выкидыши. Это связано с влиянием инверсий на процесс конъюгации гомологичных хромосом. Хромосомы после мейоза могут иметь повреждения, и получившиеся в результате гаметы образуют дефектный зародыш.

На международных совещаниях по номенклатуре в цитогенетике человека была введена в практику система обозначения кариотипов и отдельных хромосом, подвергшимся тем или иным хромосомным перестройкам. Подробную классификацию хромосомных нарушений можно найти в учебнике «Генетика человека» В.А. Шевченко и др. (2002), а обозначения для них у Е.М. Мастюковой и А.Г. Московкиной (2001). Здесь мы приведем только некоторые из них (табл. 2.5). Например, синдром «кошачьего крика», связанный с делецией (del) короткого плеча 5-й хромосомы, обозначается как 46, del (5p) или 46, 5p-. Транслокационный вариант синдрома Дауна, состоящий в наличии дополнительного участка 21q21 в коротком плече 5-й хромосомы, обозначается как 46, t (21q21; 5p). Наличие робертсоновской транслокации между 21 и 14 хромосомами обозначают записью 45, t (21q; 14q).

Практическая работа

Задание 2.9. Хромосомные мутации.

- 1) Изучите рис. 2.6.
- 2) Зарисуйте схему сбалансированной транслокации. На этом же примере покажите, как может образоваться делеция и инверсия.

Задание 2.10. Номенклатура хромосомных нарушений.

- 1) Изучите табл. 2.5.
- 2) Напишите недостающие кариотипы.

Таблица 2.5

**Примеры записи кариотипов
при хромосомных нарушениях**

Фенотип	Кариотип
Нормальный мужчина	46, XY
Нормальная женщина	?
Фенотип	Кариотип
Девочка с синдромом Дауна, трисомия по 21-й хромосоме	47, XX, +21
Мальчик с синдромом Патау, трисомия по 13-й хромосоме	?
Девочка с синдромом Эдвардса, трисомия по 18-й хромосоме	?
Девочка с синдромом трипло X, трисомия по X-хромосоме	47, XXX
Девочка с синдромом Шерешевского-Тернера, моносомия по X-хромосоме	45, X
Мальчик с синдромом «кошачьего крика», делеция короткого плеча 5-й хромосомы	46, XY, del(5p) или 46, XY, 5p-
Мальчик с синдромом делеции длинного плеча 21-й хромосомы	?
Мальчик с синдромом Дауна, транслокация участка 21q21 на короткое плечо 5-й хромосомы	46, XY, t(21q21;5p)
Отец мальчика с синдромом Дауна, робертсоновская транслокация длинного плеча 21-й хромосомы на 22-ю хромосому	?
Отец мальчика с синдромом Дауна, изохромосома 21 — транслокация длинного плеча 21-й хромосомы на длинное плечо гомологичной 21-й хромосомы	45, XY, i(21q) или 45, XY, t(21q;21q)
Мужчина с инверсией фрагмента 3-й хромосомы, расположенного в области между p25 и q21	46, XY, inv(3) (p25; q21)
Женщина с мозаичным вариантом синдрома трипло-X	46, XX / 47, XXX
Мужчина с мозаичным вариантом синдрома Дауна	?

Один
вытекает
Изучая н
вблизи я
некоторые
Интенсив
полового
комочек
всех млек
от хромос
отношени
ния на суп
сопровожд
с синдром
за счет отс
Барра не об
ло-X, у кото
лишней X-
что число т
клетках дан
Исследо
ет две X-хро
в активном
состава в клетк
X-хромосом
янии гетероз
и есть тельце
может быть
Явление
причины бол
хромосом. Эт
щины, если с
X-хромосомы
заметного чи
мосом к числу
известно, что
необходимо о
генный балан
увеличению ч
ганизм.

Дополнение 2.1. Инактивация X-хромосомы у женского пола

Один из способов быстрой оценки количества X-хромосом в организме вытекает из открытия, сделанного в 1949 г. М. Барром и Э. Бертрамом. Изучая нервные клетки кошки, они заметили, что в ядре каждой клетки вблизи ядрышка содержится маленькое округлое тельце, окрашиваемое некоторыми красителями. В ядрах самцов оно никогда не встречалось. Интенсивно окрашиваемая ядерная структура самок получила название полового хроматина или тельца Барра. Позже оказалось, что плотный комочек полового хроматина присутствует в соматических клетках всех млекопитающих женского пола, в том числе и человека. В отличие от хромосом он наблюдается в неделящихся клетках, однако имеет прямое отношение к одной из хромосом, а именно, к X-хромосоме. Первые указания на существование такой связи были получены при изучении болезней, сопровождающихся изменением числа половых хромосом. Так, у женщин с синдромом Шерешевского-Тернера имеется всего 45 хромосом вместо 46 за счет отсутствия одной X-хромосомы из пары. У таких женщин тельца Барра не обнаруживались вообще. Наоборот, у женщин с синдромом трипло-Х, у которых хромосомный набор составляет 47 хромосом за счет одной лишней X-хромосомы, обнаружено два тельца Барра. Так выяснилось, что число телец Барра всегда на единицу меньше числа X-хромосом в клетках данного человека.

Исследование этого явления показало, что хотя в норме женщина имеет две X-хромосомы, в соматических клетках женщины, как и мужчины, в активном состоянии находится только одна хромосома. Другая X-хромосома в клетках женского организма инактивируется. У инактивированной X-хромосомы хроматин находится в конденсированном состоянии (в состоянии гетерохроматина) и выглядит как плотное красящееся тельце. Это и есть тельце Барра, благодаря которому инактивированная X-хромосома может быть выявлена цитологически.

Явление инактивации X-хромосомы проливает свет на биохимические причины болезней человека, связанных с наличием в генотипе лишних хромосом. Эта ситуация близка к той, которая имеется в организме женщины, если сравнивать его с мужским организмом. Женщины имеют две X-хромосомы, тогда как мужчины — одну. Мужская Y-хромосома не несет заметного числа генов. В результате отношение числа генов половых хромосом к числу генов аутосом у женщин вдвое выше, чем у мужчин. Однако известно, что для нормального развития и функционирования организма необходимо определенное соотношение активных генов (так называемый генный баланс). Удвоение X-хромосомы, ведущее к непропорциональному увеличению числа некоторых генов, может оказаться губительным для организма. Поэтому, чтобы уравнивать соотношение числа функционирующих

генов X-хромосом и аутосом, природа использует инактивацию одной из X-хромосом женщин. X-хромосома инактивируется не во всех клетках женщины. Так, обе X-хромосомы активны в ооцитах и в клетках женской половой системы.

Выбор одной из двух X-хромосом для инактивации случаен. В каждой клетке женского организма может инактивироваться с одинаковой вероятностью либо X-хромосома, полученная от матери, либо отцовская X-хромосома, и поэтому можно считать, что в среднем 50% клеток в женском организме несут одну X-хромосому, а 50% — другую. Таким образом, по X-хромосомам женский организм мозаичен. По причине инактивации у женщины второй X-хромосомы мужчины и женщины имеют одну и ту же дозу активных генов этой хромосомы, что, соответственно, сближает оба пола. Вместе с тем, в целом женском организме аллели генов, локализованных в X-хромосоме, представлены более разнообразно.

Количественная зависимость между тельцами Барра и X-хромосомами имеет большое практическое значение для выявления у людей изменений числа X-хромосом. Какое бы количество X-хромосом они не несли, генетически активна только одна. Остальные же X-хромосомы существуют в виде факультативного полового гетерохроматина. Поэтому если у женщин обнаруживаются два тельца Барра, то их кариотип 47, XXX, а если ни одного, то кариотип 45, XO. Наблюдение за количеством телец Барра позволяет оценить количество X-хромосом у людей с нарушениями в половой сфере более просто и за меньшее время, чем в случае хромосомного анализа.

Задание 2.11. Инактивация X-хромосомы.

1) В клетках мужчин с синдромом Клайнфельтера имеется две X-хромосомы и одна Y-хромосома (их генотип XXY). Имеются ли у таких мужчин в ядрах клеток тельца Барра?

2) В некоторых случаях больные с этим синдромом могут иметь и генотипы XXXY и XXXXY. Что вы можете сказать о количестве телец Барра у таких больных?

Контрольные вопросы

1. Неоплодотворенная яйцеклетка называется:
а) гамета; б) зигота; в) соматическая клетка?
2. Оплодотворенное яйцо называется:
а) гамета; б) зигота; в) соматическая клетка?
3. Клетка развивающегося зародыша называется:
а) гамета; б) зигота; в) соматическая клетка?
4. Какие клетки называются гаплоидными, а какие диплоидными?
5. Гаплоидный набор хромосом — это набор хромосом в:
а) зиготе; б) зрелой гамете; в) соматической клетке?

6. Как
руются гам
7. Как
в клетке?
8. Ско
в материнск
9. Что
10. Ско
веретена ра
не произойд
11. Если
хромосом в д
12. Одина
а) одной
девочки?
13. Что ра
14. Что ра
15. Сколь
деления мейо
16. Сколь
в материнской
17. Сколь
человека?
18. При ф
ооцита:
а) 4 яйцекл
тельные тельца
19. Когда н
клетках у жен
а) начинает
чинается в эмб
зрелости; в) нач
рождения?
20. Половой
а) генетичес
клетках женско
X-хромосом в со
неактивная X-х
организма?
21. Предпо
имело место
Сколько
.....

6. Как собирательно называются половые железы, в которых формируются гаметы? Как они называются у мужчин и женщин?

7. Когда и каким образом удваивается количество хромосом в клетке?

8. Сколько хромосом будет в дочерних клетках после митоза, если в материнской клетке их было 47?

9. Что расходуется в анафазе митоза к полюсам веретена деления?

10. Сколько хромосом будет в клетке, если после анафазы митоза нити веретена разрушатся, и деления цитоплазмы на две дочерние клетки не произойдет?

11. Если делится клетка, содержащая 100 хромосом, сколько будет хромосом в дочерних клетках после 10 митотических делений?

12. Одинаковым геномом обладают:

а) однойцовые девочки; б) разнойцовые мальчики; в) разнойцовые девочки?

13. Что расходуется к полюсам веретена в анафазе 1-го деления мейоза?

14. Что расходуется к полюсам в анафазе 2-го деления мейоза?

15. Сколько хромосом было в исходной клетке, если на анафазе 2-го деления мейоза у полюсов веретена обнаружено 4 хромосомы?

16. Сколько хромосом будет в дочерних клетках после мейоза, если в материнской клетке их было 48?

17. Сколько аутосом содержится в неоплодотворенной яйцеклетке человека?

18. При формировании яйцеклеток в мейозе образуется из одного ооцита:

а) 4 яйцеклетки и направительные тельца; б) 2 яйцеклетки и направительные тельца; в) 1 яйцеклетка и 3 направительные тельца?

19. Когда начинается и заканчивается мейоз в первичных половых клетках у женщин:

а) начинается и заканчивается в периоде половой зрелости; б) начинается в эмбриональном периоде и заканчивается в периоде половой зрелости; в) начинается в эмбриональном периоде и заканчивается после рождения?

20. Половой хроматин (тельце Барра) — это:

а) генетически активная одна из двух X-хромосом в соматических клетках женского организма; б) генетически неактивная одна из двух X-хромосом в соматических клетках женского организма; в) генетически неактивная X-хромосома в соматических клетках мужского или женского организма?

21. Предположим, что у одного из родителей при образовании гамет имело место нерасхождение 2-х пар гомологичных хромосом в мейозе. Сколько хромосом может быть у нового организма?

Практическое занятие 3

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

1. ДНК, РНК, белок
2. Генные мутации как причина наследственных болезней
3. Действие генов в онтогенезе

Цель занятия: изучить механизмы реализации наследственной информации при формировании фенотипа организма, уметь объяснить, каким образом нарушения в структуре гена могут приводить к генным заболеваниям.

Мотивация: понимая характер нарушений на уровне гена, уметь оценивать вред, наносимый организму при разных типах генных заболеваний, как на этапе развития организма, так и в процессе его жизнедеятельности.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя); часть аудиторных заданий выполняется в форме общей дискуссии.

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 3);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе;
- ♦ ответить на контрольные вопросы.

Содержание работы: изучение на примерах и задачах:

- ♦ этапов реализации наследственной информации в организме человека: ДНК \Rightarrow мРНК \Rightarrow белок \Rightarrow признак;
- ♦ разного типа генных мутаций: точковых, мутаций экспансии, мутаций с изменением рамки считывания и др.;
- ♦ роли генов в развитии организмов.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- номер и название задания;
решение задач и ответы на них.

1. ДНК, РНК, БЕЛОК

От гена к признаку. Очень важное для генетики открытие XX в. состоит в том, что наследственная информация передается веществом — высокополимерной дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК). Она содержит информацию для синтеза многочисленных клеточных белков, которые, в свою очередь, определяют все признаки организма. К примеру, такой признак, как окраска кожи и волос, зависит от белка-пигмента меланина. За образование из аминокислоты тирозина этого белка отвечает белок-фермент тирозиноксидаза. Изменения в структуре тирозиноксидазы влияют на количество образованного пигмента. Известна также мутация в этом ферменте, вызывающая его полную инактивацию, которая приводит к появлению людей-альбиносов (меланин у них вообще не синтезируется). Альбинизм, как и вообще цвет волос и кожи, наследуется. Таким образом, в ДНК имеется ген тирозиноксидазы, в нем в закодированном виде содержится информация о белке меланине, с помощью этой информации белок синтезируется и определяет признак: определенную окраску кожи и волос.

Для того, чтобы выполнять наследственную функцию, ДНК должна, *во-первых*, обеспечивать синтез идентичных себе молекул (редуплицироваться), *во-вторых*, уметь переводить зашифрованную в ней информацию о структуре белка на язык, «понятный» рибосомам-структурам, которые осуществляют синтез белка. Это обеспечивают два последовательных процесса: транскрипция — синтез матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) и трансляция — синтез белка. Иными словами, генерация признака осуществляется в ходе превращения ДНК \Rightarrow мРНК \Rightarrow белок \Rightarrow признак. Эту последовательность превращений называют основной догмой генетики.

Структура ДНК. ДНК — это длинная полимерная двухцепочечная молекула. Ее мономерными единицами являются нуклеотиды (точнее, дезоксирибонуклеотиды). Они состоят из азотистого основания, пятиуглеродного сахара (дезоксирибозы) и фосфатной группы (рис. 3.1). Фосфатная группа присоединена к углероду дезоксирибозы, и вместе они образуют сахарофосфатный остов молекулы. К нему в свою очередь присоединяются органические основания. Основания в ДНК бывают четырех типов: два — пуриновые (аденин (А) и гуанин (Г)) и два — пиримидиновые (тимин (Т) и цитозин (Ц)) (см. рис. 3.1).

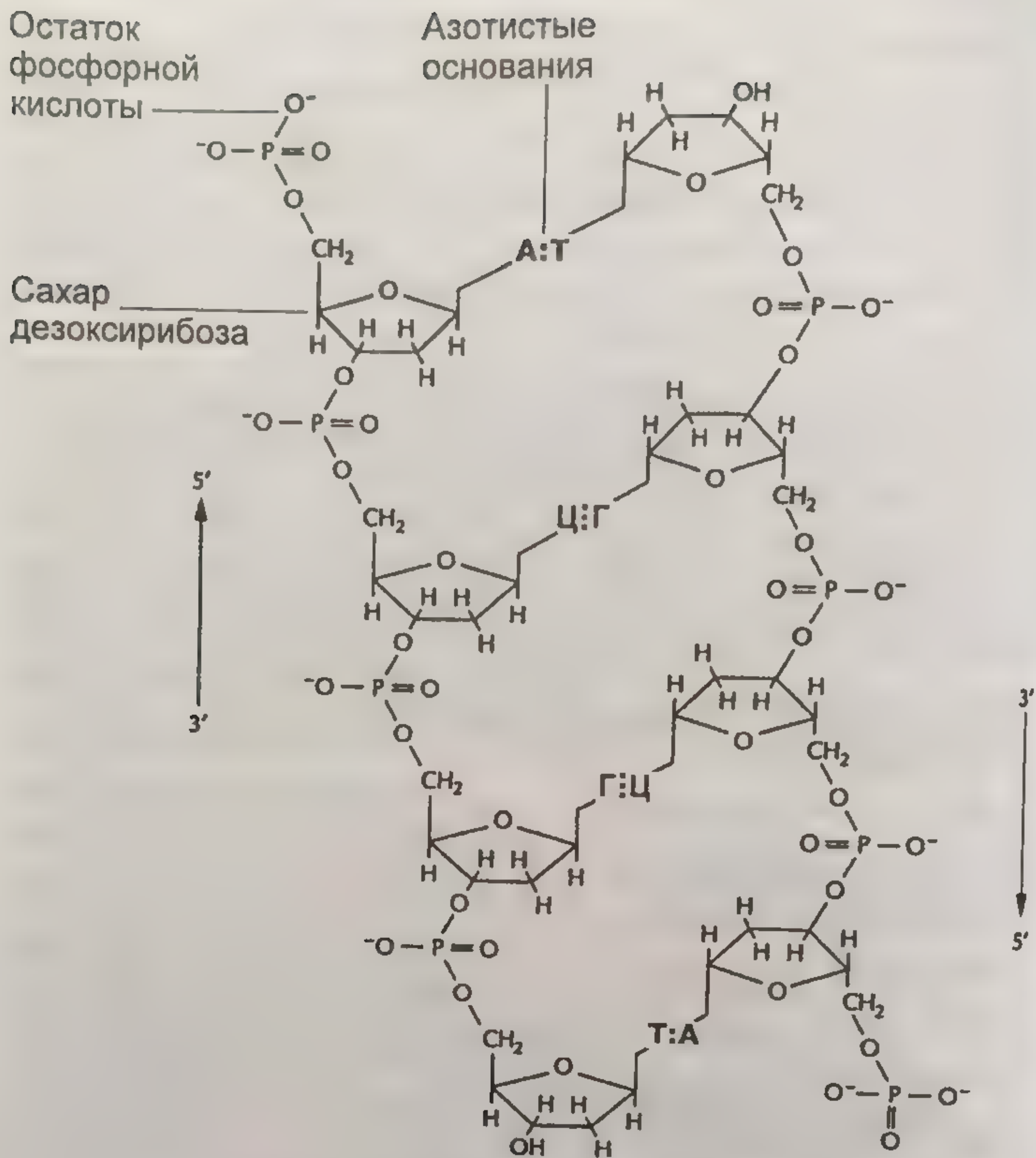


Рис. 3.1. Фрагмент двухцепочечной ДНК

В 1953 г. Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик, основываясь на данных рентгеноструктурного анализа кристаллов ДНК, пришли к выводу, что ДНК в живых клетках образует как бы винтовую лестницу — двойную спираль (рис. 3.2). Навитые одна на другую полинуклеотидные цепи удерживаются вместе связями, образующимися между комплементарными основаниями противоположных цепей. При этом аденин образует пару только с тиминем (А-Т), а гуанин — с цитозином (Г-Ц) (см. рис. 3.1). Таким образом, сахарофосфатный остов

молекулы образует боковины винтовой лестницы, а пары оснований А-Т и Г-Ц — ее ступеньки. Длина двухцепочечной ДНК обычно измеряется числом пар комплементарных нуклеотидов (п.н.). Молекулы ДНК состоят из тысяч и миллионов пар нуклеотидов, поэтому для обозначения их длины приняты единицы т.п.н. и м.п.н., соответственно. Например, ДНК 1-й хромосомы человека представляет собой единую двойную спираль длиной 263 м.п.н.

Двухспиральная ДНК полностью отвечает требованию быть самовоспроизводящейся молекулой и уметь кодировать син-



Рис. 3.2. Двухспиральная модель ДНК

тез белковых молекул. Этому способствует то, что каждая цепь ДНК служит матрицей для образования новой комплементарной цепи. Так, если одна из цепей ДНК начинается с нуклеотидной последовательности 5'-АТАГГТАЦЦГАЦ-3', то в комплементарной цепи в этом месте обязательно должна находиться последовательность 3'-ТАТЦЦАТГГЦТГ-5'. И двухцепочечная форма ДНК будет выглядеть следующим образом:

5'- АТАГГТАЦЦГАЦ -3'

3'- ТАТЦЦАТГГЦТГ -5'.

Еще одно важное свойство ДНК заключается в том, что в ней посредством триплетного нуклеотидного кода однозначно задается аминокислотная последовательность в белке.

Репликация ДНК. Репликацией называют процесс получения комплементарной копии с одной из цепочек ДНК. Репликация начинается в особых точках молекулы, которые называются *точками начала* (или сайтами инициации) репликации. В этих точках две цепи ДНК разъединяются, и каждая из них служит матрицей при синтезе новой цепи. Последовательность оснований в синтезируемой (растущей) цепи задается последовательностью оснований цепи-матрицы таким образом, что все основания новой цепи комплементарны основаниям цепи-матрицы. Синтез ДНК осуществляется при участии множества разных ферментов. Основную роль играет ДНК-полимераза, которая последовательно присоединяет новые звенья к растущей полинуклеотидной цепи в соответствии с принципом комплементарности. Образующиеся при этом отдельные сегменты ДНК сшиваются друг с другом с помощью других ферментов. Кроме того, имеется специальный фермент теломераза, который достраивает концы (теломеры) хромосом. Когда репликация обеих цепей ДНК заканчивается, образуются две дочерние молекулы, каждая из которых имеет такую же нуклеотидную последовательность, как исходная молекула ДНК. В этом случае говорят, что произошло удвоение ДНК или ее редупликация. Этот процесс происходит перед началом митоза в конце интерфазы клеточного цикла.

Транскрипция. Транскрипция — это процесс снятия с ДНК комплементарной копии в виде мРНК (рис. 3.3). мРНК является линейной полинуклеотидной молекулой, отличающейся от ДНК в нескольких отношениях. Во-первых, в мРНК сахар представлен рибозой, имеющей две гидроксильные группы



(ОН). Во-вторых, одним из четырех оснований в мРНК является урацил (У), занимающий в ней место тимина (Т). В отличие от ДНК молекула мРНК является одноцепочечной.

Снятие с участка ДНК копии в виде мРНК во многом сходно с репликацией, но с некоторыми отличиями:

- а) копируется только одна цепь ДНК;
- б) копируется только небольшой участок цепи;
- в) синтезируется РНК, а не ДНК;
- г) процесс происходит при помощи фермента РНК-полимеразы.

Та цепь ДНК, которая используется для синтеза мРНК, называется *матрицей*. Спаривание оснований между матрицей и мРНК происходит в соответствии с правилом комплементарности оснований таким же образом, как и при репликации ДНК, за исключением того, что вместо пары А-Т образуются пара А-У. Фермент РНК-полимеразы последовательно соединяет друг с другом рибонуклеотиды, выстроенные вдоль цепи ДНК. В ходе транскрипции вновь синтезированная молекула мРНК отсоединяется от ДНК, и двойная спираль ДНК восстанавливается. Последовательность оснований в синтезированной мРНК комплементарна последовательности оснований в цепи-матрице и идентична последовательности в другой цепи ДНК, которую называют *кодирующей цепью*, за исключением того, что место тимина в ней занимает урацил.

Чтобы проиллюстрировать процесс транскрипции, возьмем участок одной из цепей ДНК, представленный выше: 3'-ТАТЦАТГГЦТГ-5'. Транскрипция этого участка матрицы

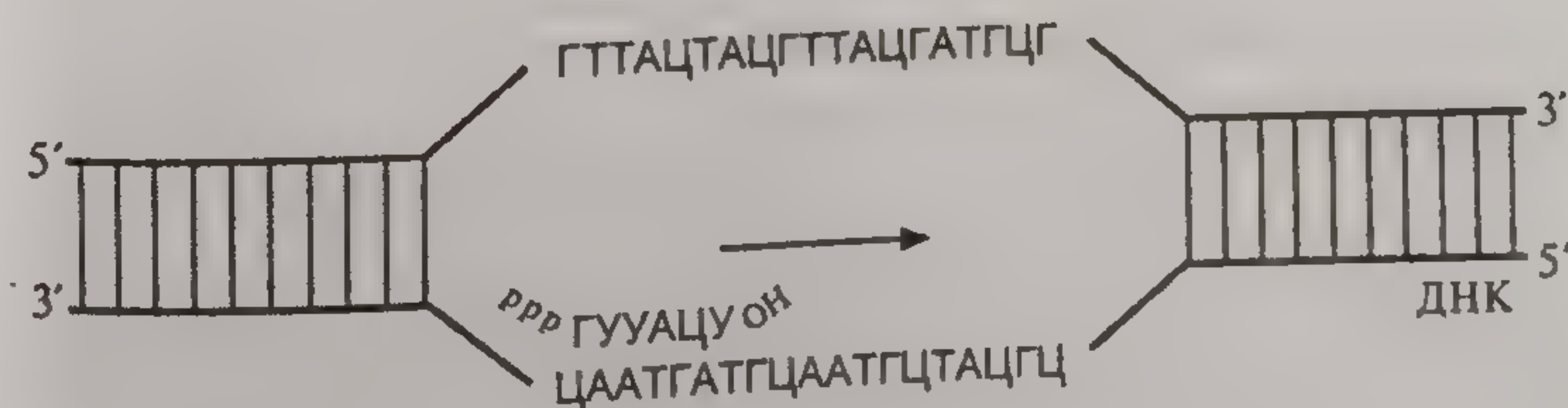


Рис. 3.3. Схематическое изображение транскрипции мРНК на матрице ДНК

приведет к синтезу мРНК с комплементарной последовательностью оснований: 5'-АУАГГУАЦЦГАЦ-3'. Итоговую запись транскрипции можно представить следующим образом:

ДНК: 3'-ТАТЦАТГГЦТГ-5'

мРНК: 5'-АУАГГУАЦЦГАЦ-3'.

Как видно, синтезированная мРНК идентична по последовательности цепи той ДНК, которая комплементарна матрице:

ДНК: 5'-АТАГГТАЦЦГАЦ-3'.

Генетический код. Транскрипция необходима для переноса информации от ДНК в цитоплазму, где идет синтез белка. Белки — это длинные цепочки различных аминокислот. Каждый вид белка имеет уникальную последовательность аминокислот, которая обеспечивает белку именно ту структуру, которая подходит для выполнения его функции. Например, у человека молекула инсулина, вырабатываемого печенью, начинается с последовательности Гли-Иле-Вал-Глу-Гли-Цис-Цис-Ала-Сер (обозначения для аминокислот приведены в табл. 3.1). Как же эта последовательность аминокислот закодирована в ДНК и мРНК? В 1962 г. благодаря работам Ф. Крика и его коллег было установлено, что генетический код состоит из триплетов оснований — кодонов. Был составлен словарь кодонов, т. е. определено какие именно триплеты кодируют ту или иную аминокислоту (всего их насчитывается 20). В табл. 3.2 приведены кодоны аминокислот в молекуле мРНК. Поскольку по последовательности оснований в мРНК не трудно восстановить последовательность оснований в ДНК, то всегда можно и триплетам ДНК поставить в соответствие аминокислоты, ими кодируемые.

Данные табл. 3.2 позволяют сделать некоторые выводы. Генетический код — вырожденный: одной и той же аминокислоте может соответствовать несколько триплетов (от одного до шести). В любом случае наибольшее значение для кода аминокислоты имеют первые два основания триплета. Четыре из 64 триплетов — особенные. Один из них — АУГ — не только кодирует аминокислоту метионин, но и обозначает начало синтеза белка. Три триплета: УАА, УАГ и УГА — аминокислот не кодируют, но означают конец синтеза белка и называются *терминирующими* или *нонсенс-(стоп-)* кодонами. Обычно эти кодоны располагаются в конце участка ДНК, кодирующего белок, но если в процессе мутации один из терминирующих кодонов появляется внутри гена, то синтез белка на этом месте прерывается.

И еще одно важное обстоятельство. Многочисленные эксперименты показали, что в генах различных организмов используются одни и те же кодоны, и что они кодируют одни и те же аминокислоты. Другими словами, генетический код оказался универсальным для всех живых организмов. Из этого следует, что вводя ДНК чужеродных организмов в клетки-реципиенты, можно искусственным образом синтезировать в них нужные человеку белки. Это создало почву для генной биоинженерии. Например, бактерии стали использовать в качестве системы синтеза человеческих белков, таких как инсулин и интерферон, после введения в них соответствующих генов человека.

Трансляция. Синтез белков осуществляется в рибосомах. Белок синтезируется на рибосоме путем последовательного добавления аминокислот к одному из концов растущей полипептидной цепи под контролем мРНК (см. Дополнение 1.1 в Практическом занятии 1). Кроме мРНК существует еще два типа РНК, принимающих участие в трансляции: рибосомная (рРНК) и транспортная (тРНК). Они играют важную роль в расшифровке генетической информации, заложенной в мРНК. В активно функционирующей клетке примерно 3—5% суммарной РНК приходится на долю мРНК, 90% — на долю рРНК и 4% — на долю тРНК. мРНК может быть представлена десятками различных типов молекул, а рРНК — всего двумя. Более крупная рРНК образует с белками рибонуклеопротеидный комплекс, называемый большой рибосомной субъединицей, а рРНК меньшего размера — комплекс, называемый малой рибосомной субъединицей. Во время синтеза белков субъединицы объединяются с образованием рибосомы. Помимо тысяч рибосом, в клетке, активно синтезирующей белки, содержатся до 60 различных видов тРНК. тРНК — это линейная одноцепочечная молекула длиной от 75 до 93 нуклеотидов. В ней имеется несколько взаимнокомплементарных участков, спаривающихся между собой, а вся молекула укладывается в пространстве с образованием структуры, напоминающей букву L. С помощью специфических ферментов к одному концу тРНК прикреплены соответствующие аминокислоты, которые транспортируются ими в рибосому. На другом конце тРНК расположена последовательность из трех нуклеотидов, которая называется *антикодом*. Она распознает соответствующий кодон в мРНК и определяет, какая именно аминокислота будет присоединена к растущей полипептидной цепи.

Аминокислоты и их обозначения

Таблица 3.1

Аминокислота	Трехбуквенное обозначение	Трехбуквенное обозначение (англ.)
Аланин	Ала	Ala
Аргинин	Арг	Arg
Аспарагин	Асп	Asn
Аспарагиновая кислота	Асп	Asp
Валин	Вал	Val
Гистидин	Гис	His
Глицин	Гли	Gly
Глутамин	Гли	Gln
Глутаминовая кислота	Глу	Glu
Изолейцин	Иле	Iso
Лейцин	Лей	Leu
Лизин	Лиз	Lys
Метионин	Мет	Met
Пролин	Про	Pro
Серин	Сер	Ser
Тирозин	Тир	Tyr
Треонин	Тре	Thr
Триптофан	Три	Trp
Фенилаланин	Фен	Phe
Цистеин	Цис	Cys

(Жиры)

П е р в а я б у к в а	у	л
	ц	л
	а	л
	г	л

Задание
ние струк
Задача
мРНК, им
3'-ТАЦ
1) Опре
танной с э
2) Опре
ДНК, ком
3) В чем

Таблица 3.2

Генетический код мРНК

(Жирным шрифтом помечены кодоны для каждой аминокислоты, наиболее часто используемые в геноме человека)

		Вторая буква					
		У	Ц	А	Г		
П е р в а я б у к в а	У	УУУ УУЦ <i>Фен</i>	УЦУ УЦЦ УЦА <i>Сер</i> УЦГ	УАУ УАЦ <i>Тир</i>	УГУ УГЦ <i>Цис</i>	У Ц А Ц	Т р е т ь я б у к в а
		УУА УУГ <i>Лей</i>		УАА УАГ <i>Сто п</i>	УГА <i>Стоп</i> УГГ <i>Три</i>		
	Ц	ЦУУ ЦУЦ ЦУА ЦУГ <i>Лей</i>	ЦЦУ ЦЦЦ ЦЦА ЦЦГ <i>Про</i>	ЦАУ ЦАЦ <i>Гис</i>	ЦГУ ЦГЦ ЦГА ЦГГ <i>Арг</i>	У Ц А Г	
				ЦАА ЦАГ <i>Гли</i>			
	А	АУУ АУЦ АУА <i>Иле</i>	АЦУ АЦЦ АЦА АЦГ <i>Тре</i>	ААУ ААЦ <i>Асп</i>	АГУ АГЦ <i>Сер</i>	У Ц А Г	
		АУГ <i>Мет</i>		ААА ААГ <i>Лиз</i>	АГА АГГ <i>Арг</i>		
	Г	ГУУ ГУЦ ГУА ГУГ <i>Вал</i>	ГЦУ ГЦЦ ГЦА ГЦГ <i>Ала</i>	ГАУ ГАЦ <i>Асп</i>	ГГУ ГГЦ ГГА ГГГ <i>Гли</i>	У Ц А Г	
				ГАА ГАГ <i>Глу</i>			

Практическая работа

Задание 3.1. Снятие с ДНК копии в виде мРНК и определение структуры белка по мРНК.

Задача 1. Участок цепи ДНК, являющейся матрицей для мРНК, имеет последовательность нуклеотидов:

3'-ТАЦАТТЦГГГЦТГЦАЦААТГЦ-5'.

1) Определите последовательность оснований в мРНК, считанной с этого участка ДНК.

2) Определите последовательность оснований во второй цепи ДНК, комплементарной матричной цепи.

3) В чем отличия в полученных результатах для мРНК и ДНК?

Пояснения к решению задачи 1.

1. Перекодируем кодоны ДНК для данного участка в кодоны мРНК, используя правило комплементарности оснований Т-А, А-У и Ц-Г, учитывая, что комплементарным к А ДНК в мРНК является не Т, а У. Получим последовательность триплетов для мРНК.

ДНК1: ТАЦАТТЦГГГЦТГЦАЦААТГЦ.

мРНК: АУГУААГЦЦЦГАЦГУГУУАЦГ.

2. Перекодируем кодоны данной цепи ДНК в кодоны комплементарной цепи, используя правило комплементарности оснований Т-А, и Ц-Г, учитывая, что комплементарным к А в ДНК является Т, а не У. Получим последовательность триплетов для ДНК2:

ДНК2: АТГТААГЦЦЦГАЦГТГТТАЦГ.

Ответ:

ДНК1: ТАЦАТТЦГГГЦТГЦАЦААТГЦ

ДНК2: АТГТААГЦЦЦГАЦГТГТТАЦГ

мРНК: АУГУААГЦЦЦГАЦГУГУУАЦГ

Различия только в замене основания Т на У.

Задача 2. Матричная цепь ДНК, с которой происходит считывание мРНК для β -цепи гемоглобина, состоит из последовательности нуклеотидов ЦААГТАГАААЦЦГГГЦТТЦТТ-ТТЦАГАЦГАЦАА.

• Определите аминокислотную последовательность белковой цепи, соответствующую этому участку ДНК.

Пояснение к решению задачи 2.

На примере этой задачи поясним, как решаются типичные задачи по молекулярной генетике. Задачи опираются на таблицу генетического кода, в которой для каждой из 20 аминокислот приведены их кодоны в матричной РНК (мРНК) (табл. 3.2). По правилу комплементарности оснований при необходимости, однако, всегда можно определить, какие кодоны ДНК соответствуют этим кодомам мРНК и наоборот. Именно это требуется для решения задачи.

1. Наложим на последовательность нуклеотидов в ДНК рамку считывания. Получим последовательность триплетов.

ДНК: ЦАА-ГТА-ГАА-АЦЦ-ГГГ-ЦТТ-ЦТТ-ТТЦ-АГА-ЦГА-ЦАА.

2. Перекодируем кодоны ДНК для данного белка в кодоны мРНК, используя правило комплементарности оснований А-Т(У) и Ц-Г. Получим последовательность триплетов для мРНК.

мРНК: ГУУ-ЦАУ-ЦУУ-УГГ-ЦЦЦ-ГАА-ГАА-ААГ-УЦА-ГЦУ-ГУУ.

3. Опреде-
рованы этим
в белке.

Ответ.
Белок: валин
ти-глутаминовая

Задача 3.
матрицей для
тидов:

ААГТАГАА
1) Определ
он кодирует.

Задание 3.2
кодируемого и

Задача 1. А
ледовательност
Вал-Лей-Сер

1) Напишите
летов для этого
2) Воспользу

генетическим
мРНК в кодоны

Задача 2. И
лекарственных

инженерными м

вводят ДНК, сос

начинают синте

ков молекулы и

аминокислот:

Цис-Цис-Сер

• Определите

рию, чтобы она с

Задание 3.3. Г

Важными пон

1) Дайте им оп

2) Опишите, к

человека.

3) для самопр

3. Определим по табл. 3.2, какие аминокислоты закодированы этими триплетами и запишем их последовательность в белке.

Ответ.

Белок: валин-гистидин-лейцин-триптофан-пролин-глутаминовая кислота-глутаминовая кислота-лизин-серин-аланин-валин.

Задача 3. Начальный фрагмент цепи ДНК, являющийся матрицей для мРНК, состоит из последовательности нуклеотидов:

ААГТАГАААЦЦГГГЦТТТТТЦАГАЦГАЦАА.

1) Определите, какую аминокислотную последовательность он кодирует.

Задание 3.2. Определение структуры гена по структуре кодируемого им белка.

Задача 1. А-цепь гемоглобина человека начинается с последовательности:

Вал-Лей-Сер-Про-Ала-Асп-Лиз-Тре-Асн-Вал-Лиз.

1) Напишите наиболее вероятную последовательность триплетов для этого гена.

2) Воспользуйтесь при выполнении этого задания табл. 3.2. с генетическим кодом для мРНК. Перекодируйте затем кодоны мРНК в кодоны ДНК.

Задача 2. Инсулин человека является одним из первых лекарственных препаратов, которые были получены генно-инженерными методами. Для получения инсулина в бактерии вводят ДНК, соответствующую гену инсулина человека, и они начинают синтезировать человеческий белок. Один из участков молекулы инсулина имеет следующую последовательность аминокислот:

Цис-Цис-Сер-Вал-Цис-Сер-Лей-Тир-Гли-Лей-Гли-Асн.

• Определите, какой фрагмент ДНК нужно ввести в бактерию, чтобы она синтезировала этот полипептид.

Задание 3.3. Представление о гене как участке ДНК.

Важными понятиями генетики являются «ген» и «геном».

1) Дайте им определения.

2) Опишите, как устроен ген. Назовите общее число генов у человека.

3) Для самопроверки воспользуйтесь ответами, приведенными ниже.

Что такое ген? Классическими генетиками изначально предполагалось, что ген — это наименьшая единица наследственности, определяющая один признак (ген определялся через связь «один ген — один признак»). Исследование молекулярной природы наследственного материала — ДНК показало, что это определение неточное, хотя им и продолжают иногда пользоваться. Сейчас известно, что один и тот же признак может определяться разными генами, и мутации в разных генах могут вызывать одно и то же заболевание. Это связано с тем, что за признак отвечает, как правило, не отдельное вещество, а некоторая биохимическая система.

Молекулярная интерпретация понятия *ген* была предложена лауреатами Нобелевской премии Дж. Бидлом и Э. Татумом в виде выражения «один ген — один белок». В этой лаконичной форме под геном понимается последовательность нуклеотидов в ДНК, расположенная между старт- и стоп-сигналами и кодирующая одну белковую цепь (полипептид). Исследования структуры ДНК, проведенные в ходе реализации международной программы «Геном человека», уточнили и существенно изменили это представление о гене. Они подтвердили, что большинство генов действительно содержат информацию для синтеза определенных белков. Они отличаются от остальных участков ДНК последовательностями нуклеотидов. Транскриптами этих генов являются мРНК, которые и направляют синтез белка. Однако кроме генов, кодирующих мРНК, существуют и гены, кодирующие другие функционально значимые виды РНК (рРНК, тРНК и др.). Продуктами этих генов служат не белки, а сами РНК-транскрипты, выполняющие в клетках определенную функцию.

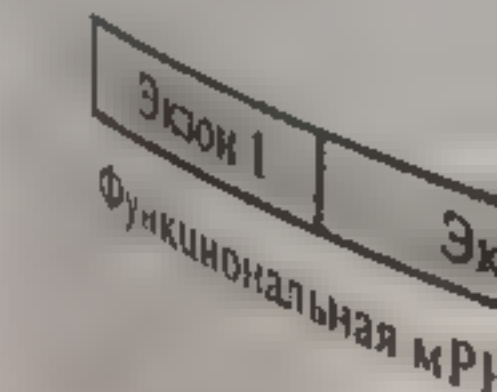
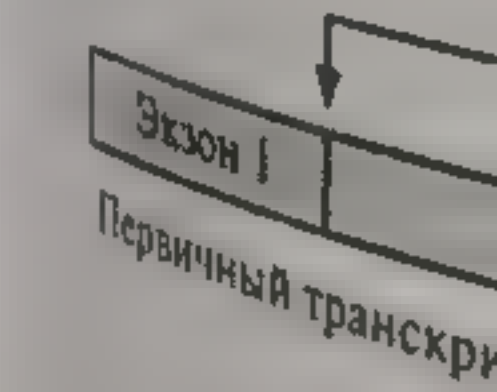
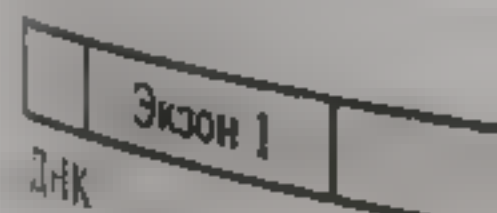
Какое определение дается гену в настоящее время в свете всего сказанного выше? Наиболее общее определение гена звучит сейчас следующим образом: ген (от греческого *genos* — происхождение) — это единица наследственности в виде определенной последовательности нуклеотидов ДНК, кодирующей белки или РНК и способной мутировать. От других участков ДНК ген отличается его способностью транскрибироваться в мРНК или другие виды РНК. Еще несколько лет назад полагали, что в ДНК человека содержится около 100 тыс. генов. По последним подсчетам их около 30 тыс. и на их долю приходится менее 1,5% хромосомной ДНК. Функция остальной части ДНК не известна.

Какова структура гена? Большинство генов, кодирующих белки, состоят из кусков — экзонов (кодирующих областей), разделенных интронами (некодирующими областями), т. е.

только что
(некодирующ
структурны
транскрипц
ментами. И
друг с друго
мРНК (этот
сплайсинг м
анту. Напри
образовыват
ной мРНК,
с интронами
Благодаря а
гут образов
гена разные
для полови
альтернатив
белка. Таким
синга разру

Ошибки п
гивают места
к сплайсинго
зона приводит
за по интронн
и, соответстве
вызывают заб

Что тако
понятие гено
понимали сов



только что транскрибированная РНК имеет много «лишних» (некодирующих) участков (рис. 3.4). Только очень немногие структурные гены вообще не имеют интронов. По завершении транскрипции первичный мРНК-транскрипт разрезается ферментами. Из него вырезаются интроны, а экзоны сшиваются друг с другом «торец в торец» с образованием функциональной мРНК (этот процесс называется сплайсингом мРНК). Иногда сплайсинг мРНК может проходить по альтернативному варианту. Например, в одной ткани функциональная мРНК может образовываться в результате соединения всех экзонов первичной мРНК, а в другой какой-то экзон будет вырезан вместе с интронами и образуется другая функциональная мРНК. Благодаря альтернативному сплайсингу в разных тканях могут образовываться с помощью одного и того же структурного гена разные белки. Такой сплайсинг характерен не менее чем для половины генов человека. В среднем на одном гене за счет альтернативного сплайсинга может образоваться три разных белка. Таким образом существование альтернативного сплайсинга разрушает формулу «один ген — один белок».

Ошибки процесса разрезания-сшивки гена, которые затрагивают места между экзонами и интронами, могут приводить к сплайсинговым мутациям. Захват в область интрона части экзона приводит к синтезу укороченного белка, а проведение разреза по интронной области — к обесмысливанию структуры мРНК и, соответственно, белка. Как правило, сплайсинговые мутации вызывают заболевания, которые протекают очень тяжело.

Что такое геном человека? В современной интерпретации понятие геном шире, чем первоначальное, когда под геномом понимали совокупность всех генов организма. Сейчас геномом

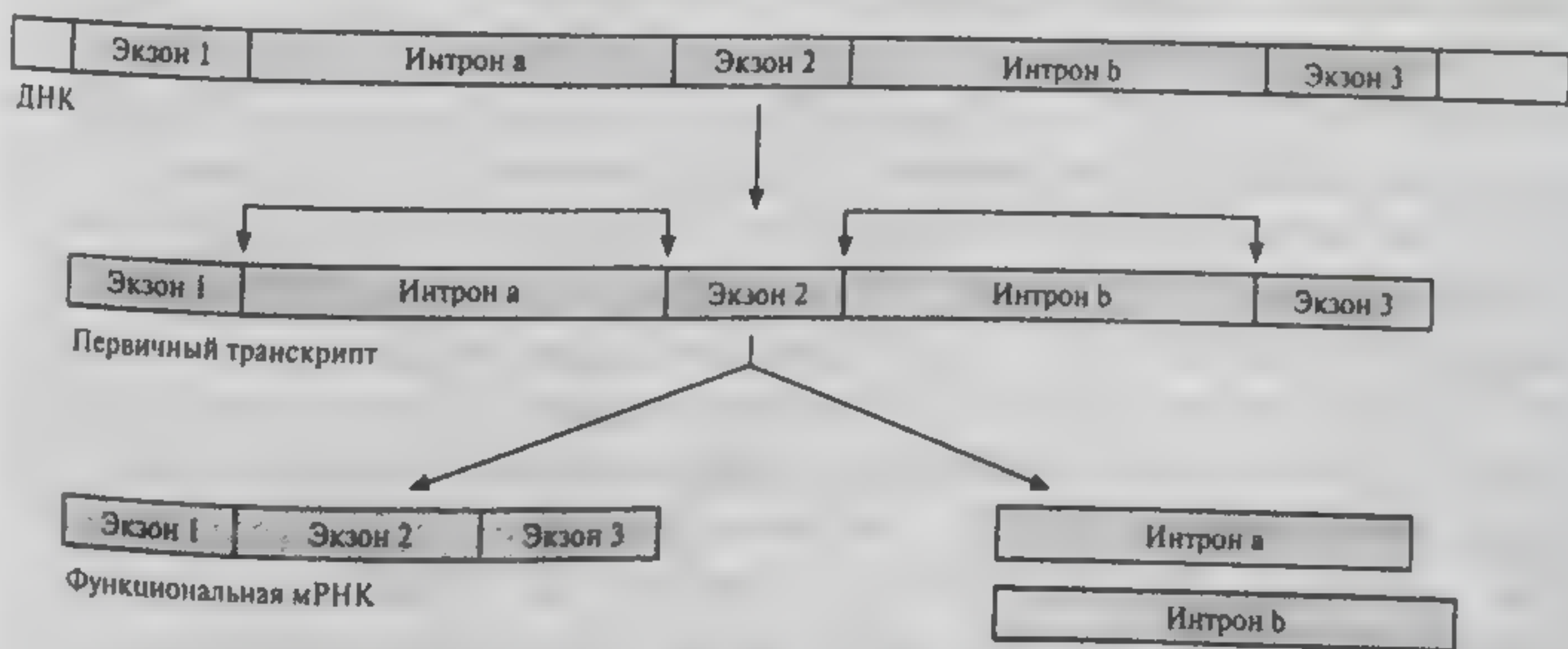


Рис. 3.4. Сплайсинг первичной мРНК.

П-образными стрелками указаны места удаления интронов а и b

называют всю наследственную систему клеток, представленную ДНК всех хромосом организма данного вида. При полной расшифровке генома человека в рамках программы «Геном человека» была определена последовательность оснований во всех участках ДНК, а не только в области генов. Оказалось, что около 70% генома представляют собой последовательности, не кодирующие ни белки, ни функционально значимые РНК. В этих межгенных участках содержатся элементы, включающие гены и способствующие репликации ДНК. Часть же текстов, записанных в них, кажутся пока ученым полной бессмыслицей, и на сегодняшний день практически ничего не известно об их функции.

Задание 3.4. Митохондриальная или цитоплазматическая наследственность. ДНК, необходимая для функционирования клеток, содержится не только в ядре, но и в некоторых клеточных органеллах. В частности, имеется митохондриальная ДНК (мит-ДНК), содержащая так называемые митохондриальные гены.

- 1) Что это за ДНК?
- 2) Каковы ее отличия от ядерной ДНК?
- 3) Для самопроверки воспользуйтесь ответом, приведенным ниже.

МитДНК небольшая по сравнению с ядерной ДНК, но имеет большое значение для организма. В клетках человека насчитывается от 100 до 1000 митохондрий, и в каждой из них имеется от 2-х до 10-ти молекул кольцевой митДНК. Эта ДНК — часть генома человека, ее называют *митохондриальным геномом*. Размер митохондриального генома в 200 000 раз меньше ядерного, он включает всего 37 генов. Эти гены ответственны за синтез важных для клетки митохондриальных белков, участвующих в обеспечении организма энергией.

Геном митохондрий подвержен мутациям не менее, а даже, быть может, более, чем ядерный. В нем происходят и точковые мутации, и небольшие потери ДНК — делеции и, наоборот, вставки — инсерции. Патологические мутации обнаружены почти во всех митохондриальных генах. В настоящее время описано около 30 наследственных заболеваний, связанных с мутациями в митДНК. Это атрофия зрительного нерва Лебера, митохондриальная миоэнцефалопатия и др. Митохондриальные белки синтезируются во всех тканях и особенно в нервах и мышцах, поэтому при митохондриальных наследственных болезнях имеются множественные (системные) нарушения. Им свойственно наличие мышечных поражений в виде судорог и нарушений сердечного ритма, а также нейропатий и нарушений зрения.

2. ГЕННЫЕ МУТАЦИИ КАК ПРИЧИНА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Определение генной мутации. Любые два человека (если они не однояйцовые близнецы) имеют значительные индивидуальные различия (различия по фенотипу). Они вызваны в первую очередь особенностями их ДНК. Различия между нуклеотидными последовательностями ДНК разных индивидуумов связаны с тем, что за время существования человечества в геноме накопилось большое число случайных изменений. Изменения в структуре генов называют или генными мутациями или полиморфизмами. Различия между мутациями и полиморфизмами достаточно условные. Если определенные изменения в участке ДНК имеются более чем у 1% людей, их относят к полиморфизмам, если изменения встречаются реже — к мутациям. Полиморфизмы обычно свойственны здоровым людям, а мутации ассоциируются с заметными отклонениями от нормы. Мутации достаются каждому из нас от наших родителей — т. е. наследуются. Вместе с тем они могут возникать заново. То, что мутации продолжают происходить и в настоящее время, видно по родословным, в которых появляются индивидуумы с доминантными болезнями. В таких случаях говорят о спорадическом, т. е. первичном, единичном случае заболевания среди многих поколений. Обычно такие мутации бывают случайными. Однако им могут способствовать воздействия на организм радиоактивного излучения или химических веществ, называемых мутагенами.

Заранее предсказать, когда именно произойдут мутации и где, нельзя, поэтому для их изучения применяют статистические методы. Частотой мутации называют вероятность, с какой половая клетка может подвергнуться определенной мутации за свою жизнь. Частоту мутаций для какого-либо доминантного заболевания можно определить по количеству спорадических случаев. Например, как это было сделано для особой формы карликовости (ахондроплазии), которая является давно известным доминантным заболеванием. Мутация, вызывающая карликовость, обладает высокой пенетрантностью (проявляемостью), т. е. все, у кого она имеется, демонстрируют мутантный фенотип. Мутация в гене ахондроплазии произошла исторически давно, что нашло отражение в древних рисунках и статуях. Исследования медиков показало, что распространение этой болезни связано не только с передачей патологического гена по наследству, но и с новыми мутация-

ми в нормальном варианте гена. Из 94 075 детей, родившихся от нормальных родителей в больницах Копенгагена, ахондроплазия наблюдалась у 8-ми. То есть на 12 тыс. рождений приходится приблизительно один спорадический случай ахондроплазии. Поскольку у каждого ребенка по два идентичных гена, из которых мутировать мог каждый, то частота мутации одного гена ахондроплазии равна $1 : 24\ 000$, или 4×10^{-5} , что является довольно редким событием.

Типы генных мутаций. Возникают мутации, в основном, во время репликации ДНК и различаются по протяженности охваченного ими участка ДНК. Это могут быть как точковые, так и протяженные мутации. Точковые мутации, которые случаются в одном или нескольких нуклеотидах гена, являются самыми распространенными. К ним в первую очередь относятся мутации с заменой пар оснований (их также называют миссенс-мутации) в участке ДНК. Мутации с заменой пар оснований случаются обычно при репликации ДНК, когда в качестве нового основания во вновь синтезируемой цепи появляется не то основание, которое должно было присоединиться по правилам. Они происходят как спонтанно, так и под действием различных мутагенов. Хорошо известно, например, мутагенное действие аналога тимина — 5-бромурацила. Аналог оснований — это мутагенные молекулы, очень похожие на обычные основания и способные встраиваться в ДНК. Например, 5-бромурацил подобен тимину и может встраиваться в ДНК как парное основание для аденина. Но иногда в нем происходит внутренний сдвиг, и тогда он принимает свойства цитозина. Если такой сдвиг происходит во время следующего раунда репликации ДНК, то с 5-бромурацилом соединяется гуанин. В следующем раунде репликации прежняя пара А-Т заменяется на Г-Ц.

Другие мутагены, такие как нитрозамины, вызывают превращение (сдвиг) гуанина в метилгуанин. В отличие от нормального гуанина, метилгуанин иногда образует пару с тимином (вместо цитозина), что тоже приводит к мутации (рис. 3.5). Нитрозамины обычно образуются в кислой среде желудка из нитритов, и это является важным аргументом против бесконтрольного употребления нитритов в пищевой промышленности. Поскольку повреждения от 5-бромурацила и нитрозаминов происходят обычно при репликации, к действию этих агентов прежде всего восприимчивы делящиеся клетки, включая и клетки, находящиеся в процессе гаметогенеза.

Точковые мутации спонтанно возникают в ДНК, что связано с ошибками при репликации. Точковые мутации могут быть точечными (замена одного нуклеотида на другой) или вставочными (вставка или удаление одного нуклеотида). Точковые мутации могут приводить к изменению аминокислотной последовательности белка, что может привести к потере функции белка.

Когда мутация происходит в гене, кодирующем гемоглобин, это может привести к изменению его функции. Одним из примеров является серповидноклеточная анемия. В норме эритроциты легко деформируются и проходят через узкие капилляры. Однако при серповидноклеточной анемии гемоглобин мутантной формы (HbS) агрегируется, что приводит к образованию жестких, негибких эритроцитов. Эти эритроциты имеют форму серпа и могут застрять в капиллярах, что приводит к нарушению кровотока и повреждению тканей. Обнаружено, что мутантный ген HbS возникает из-за замены одного нуклеотида в гене HbA.

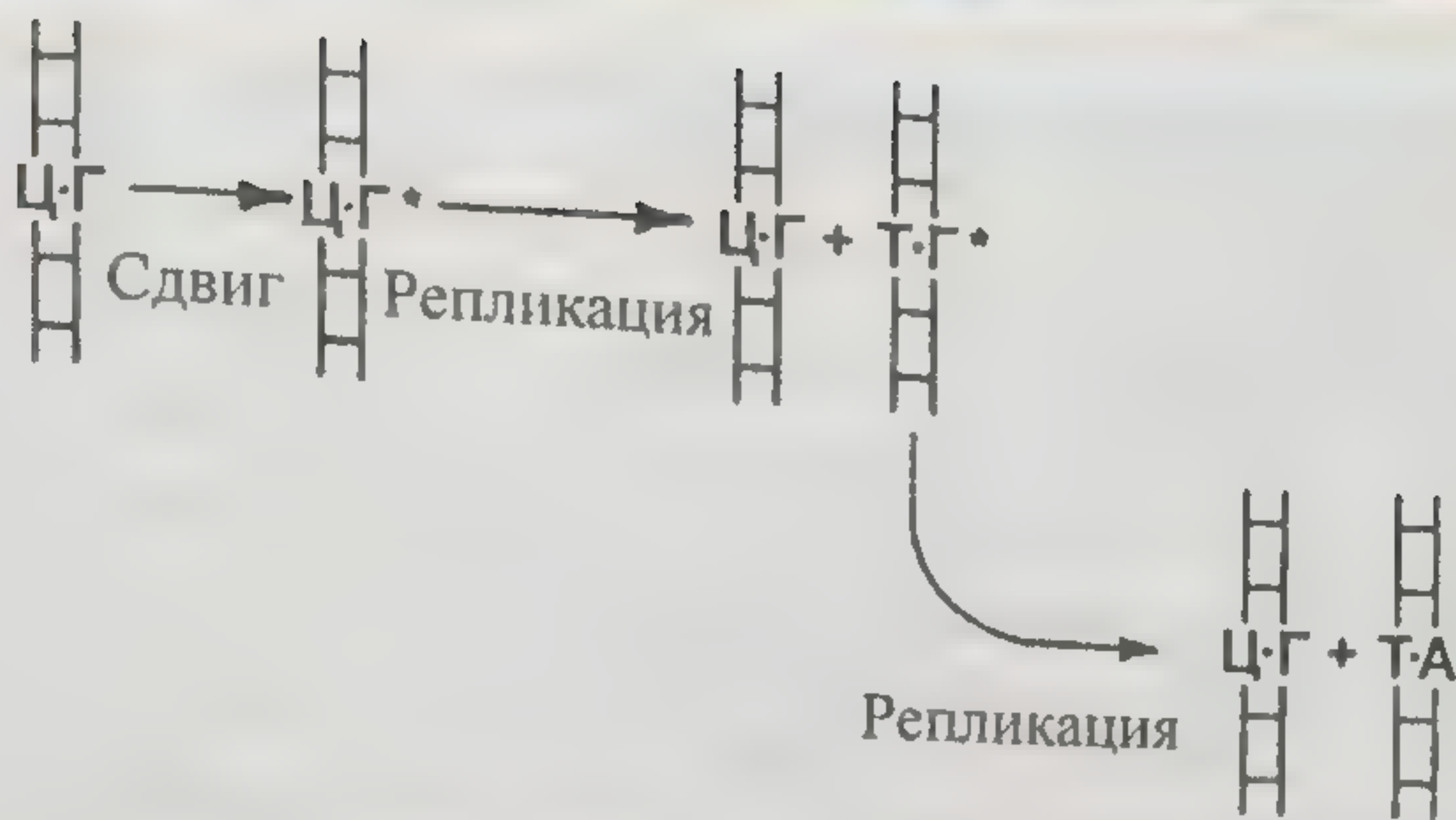


Рис. 3.5. Мутация с заменой пар оснований, вызванная нитрозамином

Точковые мутации с заменами оснований могут происходить спонтанно и без влияния химических мутагенов. Это связано с тем, что основания ДНК могут существовать в особых формах, в которых они приобретают свойства других оснований. Так, например, в обычной форме аденин соединяется с тиминном, а в особой форме образует пару с цитозином. При последующей репликации в ДНК вместо пары А-Т появится пара Г-Ц.

Когда мутации не сильно изменяют общую структуру кодируемого геном белка, их называют *нейтральными* или *молчащими*. Однако часто мутации заметно искажают пространственную структуру белка, и мутации становятся значащими. Значащие мутации часто приводят к возникновению различных наследственных болезней. Таковыми являются и многие мутации с заменой оснований в кодирующей части гена (миссенс-мутации). Если они приводят к полной или частичной потере функциональной активности белка, то вызывают развитие наследственного заболевания. Известны примеры, когда замена даже одного основания вызывает патологию. Таковой является **серповидноклеточная анемия**. При серповидноклеточной анемии эритроциты принимают серповидную форму (в норме эритроцит имеет форму плоского диска), что позволяет легко выявить болезнь. При этом заболевании гемоглобин эритроцитов больных отличается от нормального гемоглобина по способности переносить кислород крови, в результате чего у них развивается достаточно тяжелая анемия (малокровие). Обнаружено в общей сложности более 200 различных видов мутантных гемоглобинов, большинство из которых вызывают серповидноклеточную анемию. Гемоглобин человека состоит из α - и β -цепей. Мутации как правило обусловлены заменой

короткой последовательности аминокислот, а часто и только одной аминокислоты, либо в α -, либо в β -цепи. Аминокислоту, на которую произошла замена в мутантном белке, современными методами можно легко определить. В табл. 3.3 приведены некоторые из известных мутаций такого рода. Для отличия от мутантных форм нормальный гемоглобин называют НбА. Названия же аномальных форм часто происходят от названий тех мест, где эти формы были обнаружены. В других случаях они имеют буквенные обозначения. Таким образом, серповидноклеточная анемия является молекулярной болезнью генетического происхождения, при которой замена аминокислоты в белке представляет собой результат точковой мутации в гене ДНК, кодирующем его синтез.

К большой группе точковых мутаций относятся и мутации с делециями или вставками в ген нескольких оснований. Некоторые делеции и вставки оснований могут происходить спонтанно. Например, основания аденин и гуанин выпадают из ДНК с достаточно высокой частотой. К счастью, в клетках имеются механизмы восстановления, которые вновь вставляют основания в нужные места или вырезают искаженные последовательности и заменяют их вновь синтезируемыми. Но часть повреждений ДНК не восстанавливается, и они становятся мутациями. Известны и мутагенные факторы, которые сходным образом повреждают ДНК. Один из мутагенов — краситель профлавин был использован еще в экспериментах Уотсона и Крика для подтверждения их идеи о триплетности генетического кода.

Будучи, как и мутации с заменой пар оснований, локальными по своей природе, делеции и вставки нуклеотидов могут приводить к более серьезным нарушениям функции гена из-за сдвига рамки считывания генетического кода. При сдвиге в считываемый триплет вовлекаются основания из соседнего триплета, и код каждого следующего триплета также нарушается (рис. 3.6). Такой сдвиг может приводить к преждевременному появлению стоп-кодона в гене и мРНК и преждевременному прекращению синтеза белка, а также к синтезу сильно искаженного белка. Мутации, связанные с преждевременным появлением стоп-кодонов в гене, называют *нонсенс-мутациями*. Они обладают сильным повреждающим действием. Примером болезни, связанной с преждевременным образованием в гене стоп-кодона, является синдром Холта-Орама (синдром «рука-сердце»). Он характеризуется скелетными аномалиями пальцев рук и пороками сердца. Мутированным при этом

1.уцу

2. Сер

3.уцу

4. Сер

Рис

1 и 2. стро
аминокис
основ
а также соот

синдроме ор
Всего в этом
них связана

Послед
гемоглоб

Позиция	
1.	
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

1.УЦУ УАУ ЦУЦ А*АГ АГЦ ГГА ЦУА ААГ.... УАА

2. Сер Тир Лей Лиз Сер Гли Лей Лиз Стоп

3.УЦУ УАУ ЦУЦ АГА ГЦГ ГАЦ УАА АГ УАА

4. Сер Тир Лей Арг Ала Асп Стоп

Рис. 3.6. Делеция основания, приведшая к сдвигу рамки считывания генетического кода.

1 и 2. строки показывают исходную мРНК и соответствующую ей цепь аминокислот в белке; 3 и 4 строки показывают последовательность оснований в мРНК после делеции основания, отмеченного *, а также соответствующую новому коду последовательность аминокислот в белке

синдроме оказывается ген, расположенный на 12-й хромосоме. Всего в этом гене обнаружено 8 мутаций, и большая часть из них связана с преждевременным образованием стоп-кодона.

Таблица 3.3

Последовательность первых 17 аминокислот β-цепи гемоглобина человека с указанием некоторых мутаций

Позиция	Аминокислоты в норме	Замена при мутации	Название мутации
1.	Вал		
2.	Гис	Тир	Тогуни
3.	Лей		
4.	Тре		
5.	Про		
6.	Глу	Вал	S
		Лиз	X, C
7.	Глу	Лиз Гли	Джорджтаун, Сириадж G
8.	Лиз		

Позиция	Аминокислоты в норме	Замена при мутации	Название мутации
9.	Сер	Цис	Порто-Алегре
10.	Ала		
11.	Вал		
12.	Тре		
13.	Ала		
14.	Лей	Арг	Сорст
15.	Три		
16.	Гли	Арг	D, Бушман
		Асп	J, Балтимор, Тринидад
17.	Лиз		

Более обширными мутациями с делециями и вставками в кодирующую часть гена являются мутации, вызванные ошибками сплайсинга. Они затрагивают участки ДНК на стыке экзонов и интронов (см. рис. 3.4) и сопровождаются либо вырезанием экзона и образованием укороченного белка, либо вставкой интронной области и образованием бессмысленного белка. Как правило, сплайсинговые мутации обуславливают тяжелое течение болезни.

Среди протяженных мутаций выделяются динамические мутации или мутации экспансии. Они представляют собой патологическое увеличение числа повторов некоторых триплетов. Многие триплеты и в норме могут повторяться в гене по несколько раз. Люди обычно различаются по количеству таких повторов, оставаясь здоровыми. Однако у некоторых индивидуумов их число достигает патологического уровня и вызывает болезнь. Примерами болезней с мутациями экспансии являются хорей Гентингтона, синдром ломкой X-хромосомы, миотоническая дистрофия, болезнь Кеннеди. При хорее Гентингтона в матричной цепи гена имеется участок, состоящий из многократных повторов триплета ГТЦ (в кодирующей цепи и мРНК — ЦАГ). Миотоническая дистрофия связана с экспансией триплета ГАЦ (в мРНК — ЦУГ), болезнь Кеннеди — триплета ГТЦ (в мРНК — ЦАГ). В сумме экспансия триплетов ЦАГ (по мРНК) обнаружена при 8 дегенеративных заболеваниях нервной системы.

Рассматривая значение мутаций для организма, нужно иметь в виду, что они не только могут вызвать потерю функции

белка, но и привести к приобретению белком новой аномальной функции. Кроме того, случаясь в регуляторных участках гена, мутации могут изменить количество белка в клетке. Мутации первого типа (потеря функции белка) могут оказаться чрезвычайно опасными и даже летальными для организма. Но и вторые часто приводят к возникновению тяжелых наследственных болезней из-за токсичности нового продукта. Иногда трудно бывает понять, к какому из этих трех типов относится мутация. Так, мутация в гене гентингтина, вызывающая хорею Гентингтона, уже достаточно давно изучена на молекулярном уровне. Известна структура аномального белка. Известно, что у больных число повторов триплета ЦАГ в мРНК достигает нескольких сотен, и поэтому в синтезированном белке имеется избыток кодируемой этим триплетом аминокислоты глутамина. Однако почему аномальный белок оказывает столь разрушительное воздействие на мозг, так и остается неясным. Проще всего предположить, что белок с аномально большим количеством глутамина, не может нормально функционировать. Однако гипотеза «утраты функции» не проходит, поскольку это заболевание доминантное и развивается также у гетерозигот, имеющих вторую копию гена гентингтина нормальной. Другими словами в клетках гетерозиготных больных присутствует достаточное количество нормального белка, но в присутствии мутантного белка он почему-то не может выполнять свою функцию. Возникает другая гипотеза, гипотеза об «изменении функции». Согласно ей, мутация в гене приводит к синтезу токсичного белка, который может успешно конкурировать с нормальным белком в биохимических процессах, но направлять их по ложному пути.

Не следует, однако, забывать, что генные мутации могут быть важны для человека не только в отрицательном, но и в положительном смысле. В качестве примера можно привести широко известную мутацию человека — делецию части гена CCR5. Эта мутация вызывает невосприимчивость людей к вирусу СПИДа (к вирусу иммунодефицита человека). В Европе такая мутация встречается у 9% людей. Им СПИД не страшен. Но в Африке она встречается менее чем у 0,1% жителей.

Гетерогенность наследственных болезней. Особенностью генных болезней является их гетерогенность. Это означает, во-первых, что одно и то же фенотипическое проявление может быть вызвано разными мутациями внутри одного гена, если все эти мутации нарушают функцию белка. Во-вторых, гетерогенность некоторых наследственных болезней может быть

связана с наличием в популяции генокопий, т. е. болезней с одинаковыми симптомами, но вызванными мутациями в разных генах. Иногда отграничить разные формы одной и той же болезни не представляется возможным, поэтому их считают одной болезнью. Когда находятся соответствующие методы, выделяют несколько ее нозологических форм. Например, гемофилию ранее считали одной болезнью, потом было показано, что имеются гемофилии А и В, которые контролируются генами разных локусов, локализованных в X-хромосоме (см. рис. 1.8). Наличие генокопий при гемофилии связано с тем, что в организме человека имеется более десяти разных факторов свертывания крови, нарушение синтеза каждого из которых приводит к длительному кровотечению. Еще один пример: пигментная дегенерация сетчатки может быть обусловлена несколькими генами, локализованными в аутосомах, а также в X-хромосоме.

Мутагенные факторы. Мутации могут быть индуцированы многими химическими веществами, а также коротковолновым излучением (ультрафиолетом, рентгеновскими и γ -лучами), которые могут влиять на основания ДНК и вызывать в ней структурные изменения. Мутагенное действие разных физических и химических факторов в первую очередь проявляется в провоцировании опухолей. Это связано с тем, что основой опухолевого перерождения является появление в организме генетически измененных клеток, которые начинают неконтролируемо размножаться. Так, например, основная угроза ультрафиолетового облучения — развитие рака кожи. Известно, что среди работающих на открытом воздухе, под лучами солнца, случаи рака кожи выше средних показателей. У фермеров США, например, более часто, чем в среднем по популяции обнаруживается рак кожи шеи, а у водителей грузовиков рак развивается чаще на левой руке, чем на правой. Мы живем в мире, заполненном отходами и продуктами промышленного производства, влияние которых на ДНК пока еще плохо изучено. Однако некоторые из них определенно являются мутагенами. Так, при сгорании многих веществ образуется бензопирен, который ферментами печени преобразуется в форму, реагирующую с ДНК. Бензопирен образуется и при копчении продуктов. Многим, кому нравится арахис и арахисовое масло, полезно знать, что на их поверхности образуется плесень, вырабатывающая афлатоксины, еще один класс мутагенов. Не следует забывать и о самом распространенном мутагене — о табачном дыме.

По подсчету
злокачественных
в легочной
мутаций, и
мация, и
генах на
курение
тратить
ных мута
о которых

Задание
в ДНК.

Задача

1) Рассчитать
вызванной
репликацией
другую.

2) Изобразить
ностью осн

3) Достроить
ности осно

4) Изобразить
нов под вли

5) Изобразить
в процессе

разует пару

6) Как будет
ции цепи, с

Задача

нормальной

ти ЦААГТ

соответству

ВалГисЛей

лекулярно-

серповидно-

видоизменен

а) ЦААГТ

б) ЦААГТ

в) ЦААГТ

По подсчетам эпидемиологов курение вызывает до трети всех злокачественных опухолей легкого. За многие годы курения в легочных клетках у курильщиков возникает целая серия мутаций. Обычно, чтобы возникла опухолевая трансформация, нужно, чтобы в нормальной клетке в определенных генах накопилось около десятка мутаций. Если прекратить курение до того, как эти мутации накопились, можно предотвратить развитие опухоли. Это только некоторые из известных мутагенов нашей среды, и наверняка есть много таких, о которых еще ничего не известно.

Практическая работа

Задание 3.5. Точковые мутации с заменой пар оснований в ДНК.

Задача 1.

1) Рассмотрите рис. 3.5, изображающий схему мутации, вызванной нитрозамином и приведшей после двух циклов репликации ДНК к замене одной пары оснований в ДНК на другую.

2) Изобразите участок ДНК со следующей последовательностью оснований в матричной цепи: АААТГЦТТАЦГА.

3) Достройте к ней вторую цепь по правилу комплементарности оснований А-Т и Ц-Г.

4) Изобразите тот же участок после того, как один из гуанинов под влиянием нитрозамина превратился в метилгуанин.

5) Изобразите далее, какие изменения произойдут в ДНК в процессе репликации этого участка, если метилгуанин образует пару с тиминном вместо цитозина.

6) Как будет выглядеть ДНК в следующем раунде репликации цепи, содержащей этот тимин?

Задача 2. Начальный фрагмент молекулы ДНК β -цепи нормального гемоглобина НбА состоит из последовательности ЦААГТАГАААЦГГГЦТТЦТТТТЦАГАЦГАЦАА, что соответствует аминокислотной последовательности в белке ВалГисЛейТриПроГлуГлуЛизСерАлаВал. Методами молекулярно-генетического анализа у трех (а, б и в) больных серповидноклеточной анемией выявлено, что этот фрагмент видоизменен в следующий:

а) ЦААГТАГАААЦГГГЦАТЦТТТТЦАГАЦГАЦАА;

б) ЦААГТАГАААЦГГГЦТТЦТТТТЦАЦГЦГАЦАА;

в) ЦААГТАГАААЦГГГТТТЦТТТТЦАГАЦГАЦАА.

1) Определите номер аномального триплета в молекуле ДНК в случаях а), б) и в).

2) Определите, в какой триплет он будет перекодирован в мРНК.

3) Воспользовавшись табл. 3.2, определите, какую аминокислоту аномальный триплет будет кодировать в мутантном гемоглобине.

4) Определите, воспользовавшись табл. 3.3, к какому типу относится гемоглобин этих больных.

Задание 3.6. Мутации экспансии.

Задача 1. При миотонической дистрофии вместо нормального белка мышц синтезируется аномальный белок дистрофин. Как показали молекулярно-генетические исследования, в матричной цепи гена при этом заболевании появляется участок, состоящий из многократных повторов триплета ГАЦ.

- Определите, какие аминокислоты имеются в дистрофине в избытке по сравнению с нормальным белком.

Задача 2. При хорее Гентингтона в кодирующей цепи гена белка гентингтина и в его мРНК появляется от 9 до 35 повторов триплета ЦАГ.

1) Определите, из каких аминокислот состоит дополнительный участок в этом белке.

2) Выскажите предположение, почему такой белок оказывается для организма вредным.

Задание 3.7. Точковые мутации со сдвигом рамки считывания.

Задача. Ген, кодирующий белок гормона роста, имеет фрагмент матричной цепи со следующей последовательностью нуклеотидов:

ААТАТЦЦАЦТЦГГАТЦЦТАГГЦТГЦТТАГТ.

1) Какую последовательность аминокислот кодирует этот фрагмент?

2) Какую последовательность аминокислот будет кодировать этот фрагмент, если из 2-го триплета спонтанно выпадет аденин?

3. ДЕЙСТВИЕ ГЕНОВ В ОНТОГЕНЕЗЕ

Как выяснили биологи, большинство генов взрослым организмом не используется, они необходимы для его развития. Это касается и продуктов многих генов: они встречаются только у эмбрионов. Примером может служить эмбрионспецифический белок альфа-фетопротейн (от fetus — плод), вырабатываемый печенью. Он является главным компонентом эмбриональной сыворотки. Вскоре после рождения у человека и других млекопитающих его синтез прекращается на всю последующую жизнь. Поскольку мутировать могут любые гены, в том числе и гены раннего развития, то изучение наследственных болезней, особенно врожденных, невозможно без анализа действия мутантных генов на развитие плода. Этим занимается молекулярная биология развития.

Чтобы понять, что делают гены в развитии, требуются некоторые сведения из области эмбриологии — науки о процессах индивидуального развития организма. Эмбрион развивается из одной единственной клетки — зиготы — и постепенно превращается во множество специализированных клеток. Ранний этап развития из зиготы многоклеточного организма называется дроблением и осуществляется митотическими делениями: митозы быстро следуют один за другим за счет сокращения интерфазы. Клетки, образующиеся в ходе дробления, называются *бластомерами*. Дробление завершается образованием однослойного сферического зародыша — *бластулы*.

После завершения дробления начинается *гастроляция*. Во время нее клетки зародыша перераспределяются и располагаются в два слоя — наружный и внутренний. Затем в ходе гастроляции обособляются зародышевые листки — группы родственных клеток, дающие определенные органы. У человека, как и большинства других животных, имеются три зародышевых листка — *эктодерма*, *энтодерма* и *мезодерма*. У всех животных из одного и того же зародышевого листка получают одинаковые органы. Эктодерма дает внешние покровы и нервную систему. Из энтодермы образуется пищеварительный тракт и пищеварительные железы (у позвоночных — печень, поджелудочная железа, а также легкие). Мезодерма формирует остальные органы: мышцы, выстилку вторичной полости тела, органы кровеносной, выделительной и половой систем, внутренний скелет (рис. 3.7).

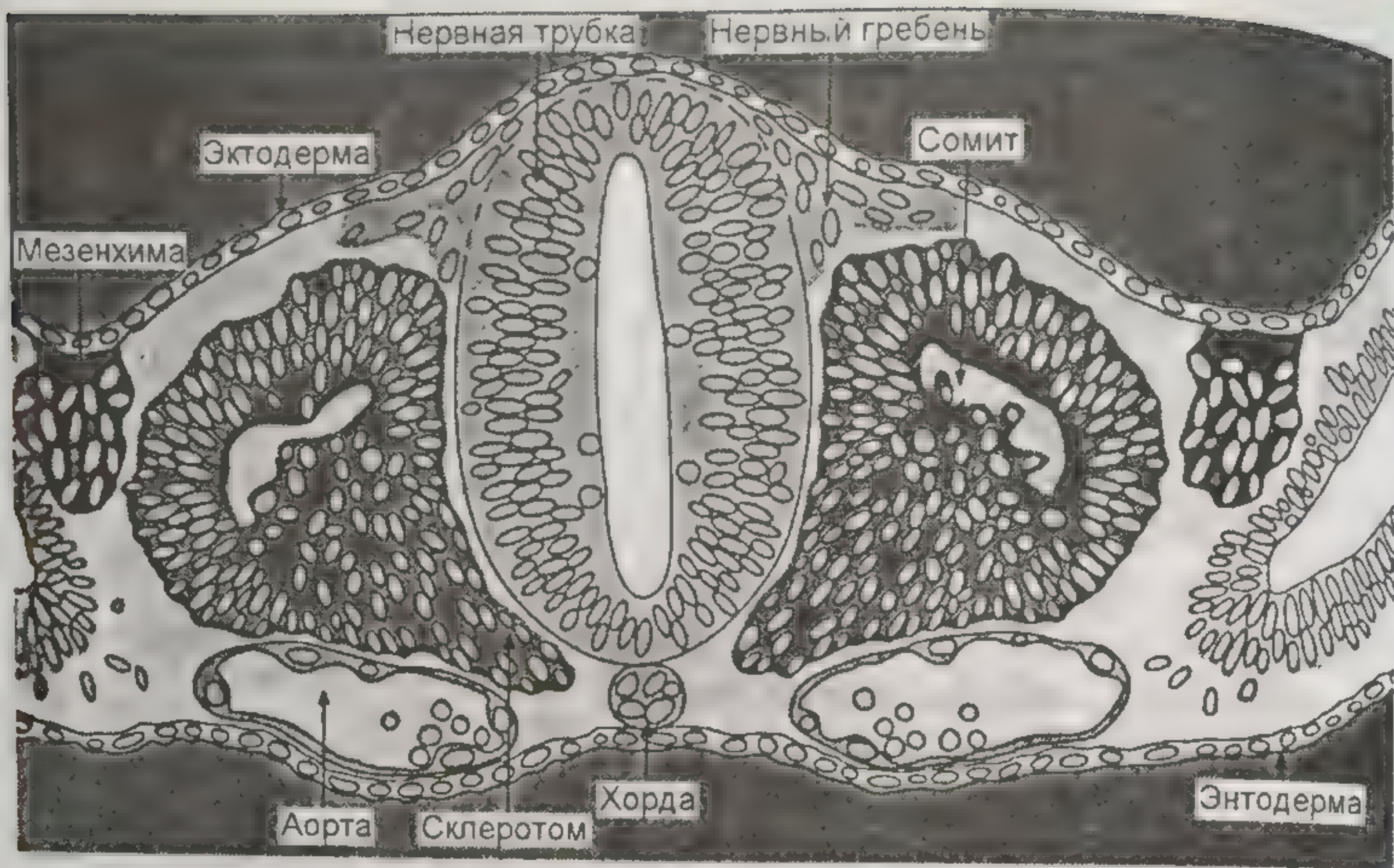
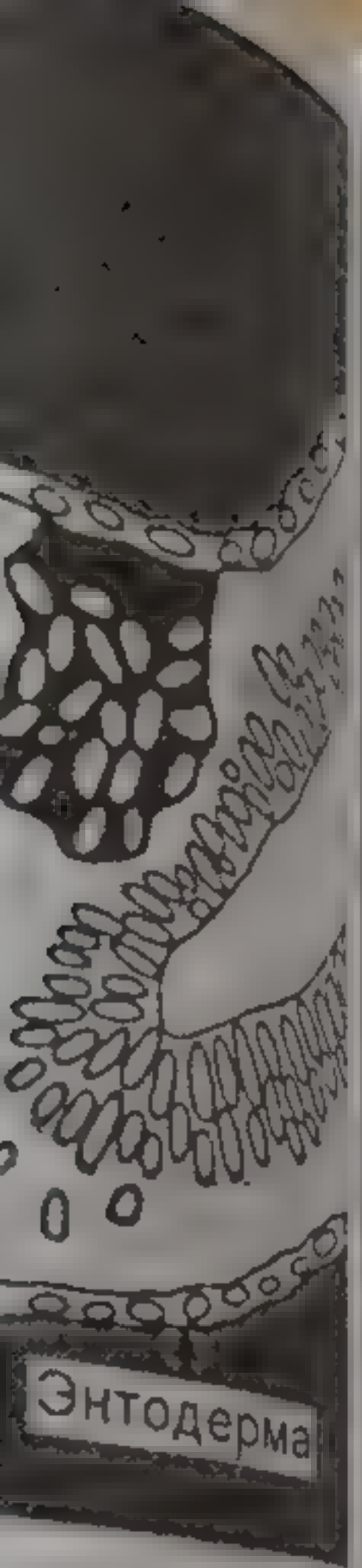


Рис. 3.7. Поперечный срез зародыша человека месячного возраста, проходящий через область туловища

Зародыш достигает всего 3 мм в длину, но уже имеет нервную трубку (производную эктодермы) и сомиты (производные мезодермы). Из спинного отдела нервной трубки выделяются клетки нервного гребня. Сомиты через некоторое время станут источником развития костей скелета, скелетных мышц и соединительной ткани кожи. Клетки нервной трубки образуют головной и спинной мозг. Из клеток нервного гребня будет образована периферическая нервная система: чувствительные нейроны спинно-мозговых ганглиев, ганглиев черепно-мозговых нервов, спирального и вестибулярного ганглиев, а также пигментных клеток — меланоцитов.

Сейчас понятно, что врожденные наследственные патологии могут быть обусловлены нарушениями еще на стадии закладки органа или ткани. Если дифференциация клеток происходит неверно, в эмбрионе возникает много проблем с дальнейшим развитием, что приводит к развитию тяжелых заболеваний. Ученые идентифицировали целый ряд генов, активность которых отвечает за раннее развитие зародышей. Пока, однако, это далеко не все. Особый интерес для эмбриологов представляет развитие нервной системы.

С 20-х годов нашего столетия известно, что определяющим событием для образования нервной ткани является взаимодействие эктодермы и части лежащей под ней мезодермы.



возраста,

имеет не-
производ-
и выделя-
рое время
ых мышц
ки образу-
бня будет
ительные
но-мозго-
з, а также

патологии
закладки
оисходит
ьнейшим
леваний.
ость кото-
днако, это
дставляет
еляющим
и взаимо-
зодермы.

Во время этого взаимодействия происходит перенос веществ из мезодермы в эктодерму, в результате чего недифференцированная ткань эктодермы превращается в нервную пластинку и оказывается необратимо вовлеченной в формирование нервной ткани. Такого рода индукции встречаются в развитии органов и тканей организма неоднократно. Нервная пластинка появляется у зародыша человека на 3-й неделе после зачатия (рис. 3.8, А) и от нее берет начало вся нервная система. Пластинка впоследствии замыкается в полую структуру, называемую **нервной трубкой** (рис. 3.8, Б, В). Головной конец центрального канала расширяется, образуя желудочки, или полости головного мозга (рис. 3.8, Г). Головной мозг переходит в спинной. Периферическая нервная система формируется в основном из клеток нервного гребня и из волокон двигательных нервов, выходящих из нижних участков каждого сегмента будущего спинного мозга. Пространственное разграничение нервной пластинки на будущий головной и спинной мозг определяется тем, какие участки мезодермы взаимодействуют с эктодермой. Передняя часть мезодермы, входя в контакт с эктодермой, специфически индуцирует структуры переднего головного мозга, следующая за ней часть обеспечивает формирование структур среднего и заднего мозга, и, наконец, задняя ее часть, расположенная под эктодермой, ответственна за происходящее позднее формирование спинного мозга.

Белки, определяющие закладку нервной системы, и гены, их кодирующие, остаются в большой степени неизвестными. Но некоторая информация по их поводу все же имеется. Это касается, например, процесса образования нервной трубки. Изменение формы нервной пластинки в нервную трубку происходит у млекопитающих постепенно, начиная с головного отдела, и требует сложной генетической программы, в которую вовлечены не менее чем 13 генов. Мутации в них приводят у человека к дефектам формы нервной трубки и таким серьезным уродствам, как неполное закрытие спинного мозга и раздвоение позвоночника. Частота таких уродств у новорожденных достаточно велика.

Дифференциация зародыша происходит не один-единственный раз: по мере развития зародыша его структура все более детализируется. Развитие глаза представляет собой один из примеров постепенной детализации структуры головного мозга. Глаза появляются очень рано в виде боковых выростов переднего мозга — глазных пузырей, которые растут в стороны, пока не соприкоснутся с головной эктодермой. В это

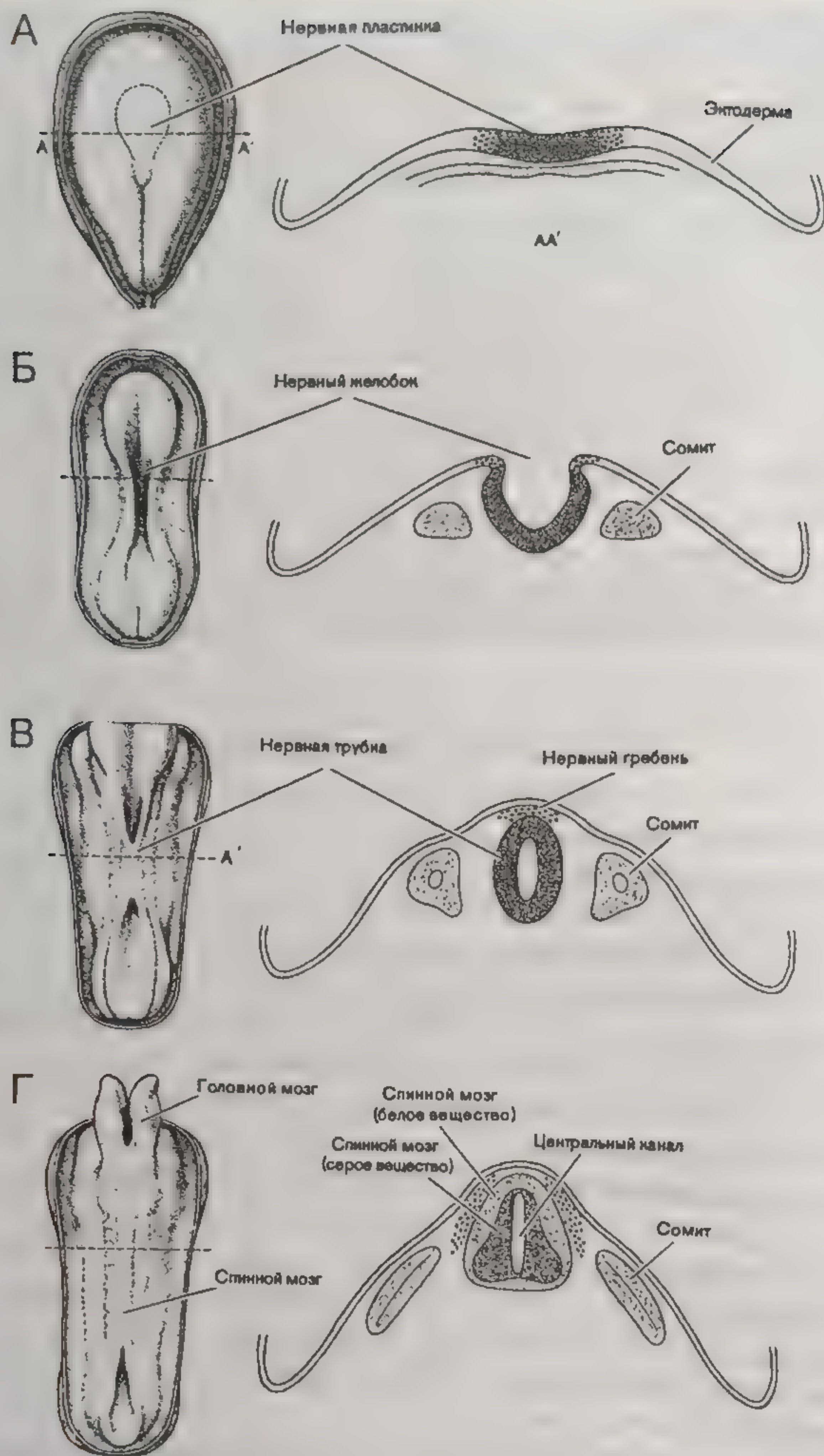


Рис. 3.8. Развитие нервной системы.
На рисунках А-Г показана серия изображений развивающегося зародыша человека на 3-й — 4-й неделе после зачатия (слева) и соответствующие поперечные срезы на уровне середины будущего спинного мозга (справа); они иллюстрируют происхождение нервной системы из эктодермы

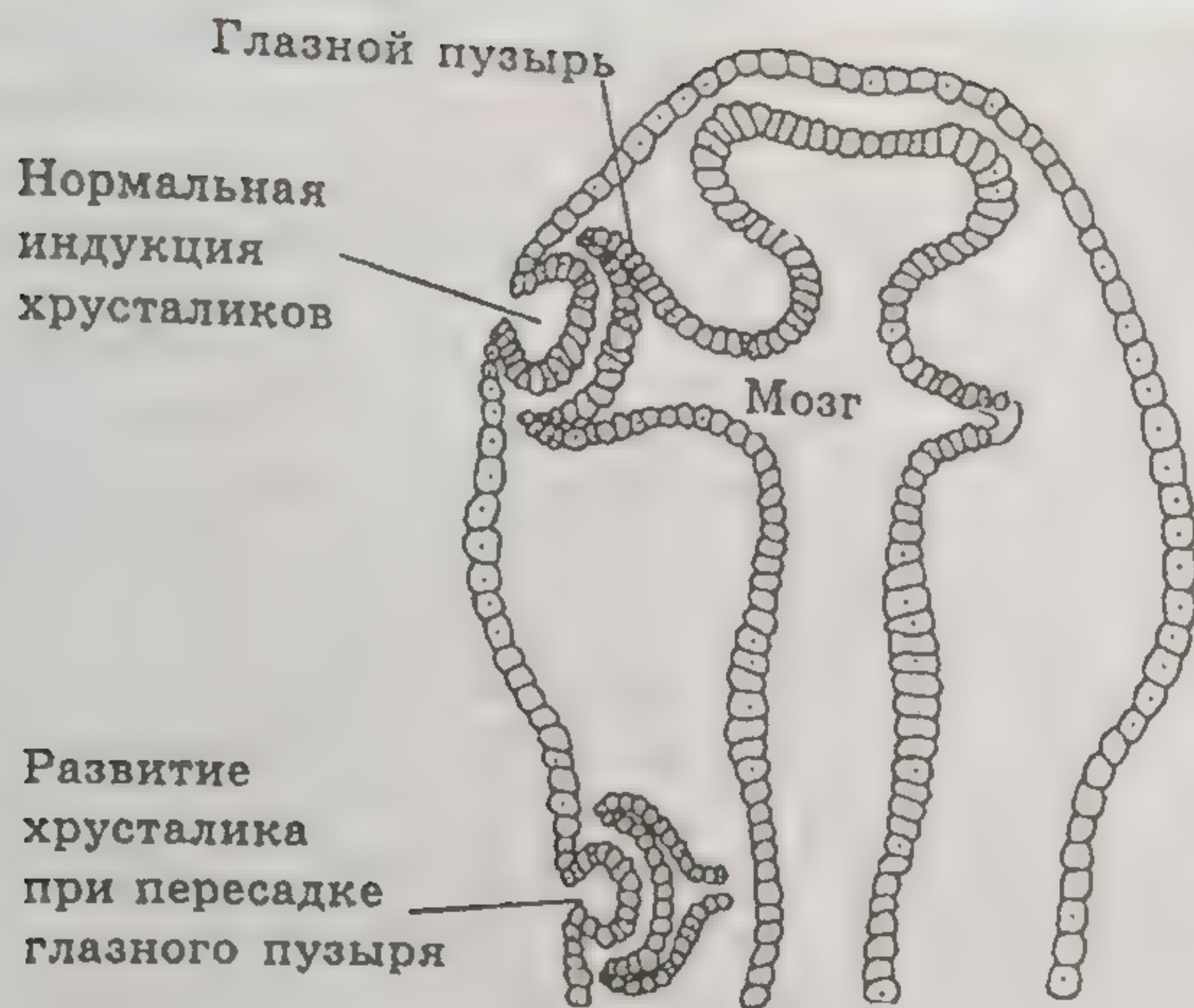


Рис. 3.9. Индукция хрусталика глазным пузырем.

Хрусталик формируется из эктодермы только в области глазного пузыря (слева). При его удалении (справа) хрусталик не формируется. Если глазной пузырь пересадить в другое место под эктодерму, он также индуцирует хрусталик (внизу слева)

время происходит индукция хрусталика. Глазной пузырь сохраняет связь с передним мозгом при помощи глазных стебельков и постепенно видоизменяется в глазной бокал. На его дне развивается сетчатка и пигментный эпителий. Внутри глазного бокала попадает и хрусталик. Развитие этой сложной структуры зависит от взаимодействия ее отдельных частей. От нормального развития глазного пузыря в большой степени зависит образование и развитие хрусталика, от развития хрусталика и сетчатки — формирование роговицы, от развития сетчатки — образование пигментного эпителия и т. д. Один из наиболее детально изученных этапов развития глаза — индукция хрусталика глаза глазным пузырем (рис. 3.9). На дне глазного пузыря развивается сетчатка глаза. Под их совместным влиянием в головной эктодерме формируется впячивание, которое отщипывается и становится хрусталиком. Клетки хрусталика сильно видоизменяются и начинают синтезировать особые белки — кристаллины. Если глазной пузырь удалить, развития хрусталика не происходит. Если же глазной пузырь пересадить в другую область, то из покровного слоя в этом

месте формируется хрусталик (хотя в норме этот слой развился бы просто в эпидермис кожи), т. е. глазной пузырь является индуктором хрусталика. В свою очередь хрусталик тоже становится индуктором: под его воздействием покровы над будущим глазом становятся прозрачными и превращаются в роговицу.

Наследственные дефекты глаза могут быть обусловлены нарушением любого звена этой цепи событий. В зависимости от стадии нарушения возникают аномалии всего глаза или его отдельных компонентов. Установлены критические периоды развития как для развития глаза в целом, так и для его отдельных структур. Так, поражение зачатка глаза (это могут быть не только дефектные гены, но и облучение, гипервитаминоз А, недостаточность диеты и др.) на стадиях обособления его от мозга и формирования глазного пузыря вызывают аномалии всего глаза: анофтальмию — врожденное отсутствие одного или двух глаз, микрофтальмию — уменьшение размеров глаз, а на более поздних стадиях развития — заболевания сетчатки, зрительного нерва или хрусталика. Для эмбриолога очень важно иметь информация о том, когда эмбрион подвергся тому или иному воздействию, это дает возможность определить, что могло с ним в результате этого случиться.

За последние 20 лет в изучении молекулярных процессов, определяющих развитие организма, произошел огромный прогресс. Сейчас очевидно, что развитие регулируется генетической программой, которая следит за тем, чтобы «нужные гены работали в нужное время и в нужном месте». Мы еще не знаем до конца, как именно клетки получают информацию «о месте и времени». По-видимому, такая информация содержится в индукторах, которые одни клетки получают от других. В зависимости от полученных сигналов клетка реализует ту или иную частную программу развития. Приблизительно картина выглядит следующим образом: одна из групп клеток вырабатывает определенные белки, которые взаимодействуют с белками соседних клеток, включая в них один набор генов и выключая другой. Следует, однако, признать, что существуют разные механизмы развития, среди которых упомянутый здесь лишь самый распространенный.

Еще один пример того, как современная молекулярная биология развития помогает вскрыть причины наследственных заболеваний, дает изучение раннего детского аутизма. Аутизм — это заболевание головного мозга, проявляющееся в сложных поведенческих отклонениях. Оно возникает под влиянием разных причин, но во всех случаях имеет явную на-

следственно
потребност
ния. Ребен
ний, отгор
вание в раз
В присутст
часто силь
разговарив
генетика от
это сложное
и когда эти

Первое,
тизме изме
ту его обла
та головног
в норме, и
мозгового в
зываются н
ложение, чт
начало в эмб
проверить э
следования
туре мозга,
у человека,
системы у м
ческий анал
на 7-й хромо
на роль гена
ген НохА1 н
к аутизму, к
заболевание

Задание 3
организма.
Задача 1.
болезнь разв
вых прохожд
ния. Аномал
ных изменен
Понять, на к
свое вредоно

следственную предрасположенность. При аутизме отсутствует потребность в общении и нарушена сама возможность общения. Ребенок как бы погружен в мир собственных переживаний, отгорожен от внешнего мира. Детям свойственно отставание в развитии речи и постепенная утрата речевых навыков. В присутствии других людей недоразвитие речевых навыков часто сильно выражено, однако при этом дети могут иногда разговаривать сами с собой или во сне. Может ли современная генетика ответить на вопрос: с какими генами ассоциировано это сложное для физиологической интерпретации заболевание, и когда эти гены впервые себя проявляют?

Первое, что удалось выяснить ученым, это то, что при аутизме изменения нередко затрагивают ствол мозга, а именно, ту его область, которая расположена чуть выше места контакта головного и спинного мозга. Ствол становится короче, чем в норме, и в нем отсутствует довольно значительная полоска мозгового вещества. Кроме этой области недоразвитыми оказываются некоторые ядра ствола. Ученые высказали предположение, что многие дефекты при аутизме, если не все, имеют начало в эмбриогенезе, на первом месяце после зачатия. Чтобы проверить это, понадобилось провести экспериментальные исследования на животных. Как оказалось, изменения в структуре мозга, аналогичные тем, которые были обнаружены у человека, наблюдаются на ранних стадиях развития нервной системы у мышей, имеющих мутацию в гене *НохА1*. Человеческий аналог этого гена называется *НохА1*. Он расположен на 7-й хромосоме и является наиболее вероятным кандидатом на роль гена, способствующего аутизму. Вероятно, однако, что ген *НохА1* не единственный эмбриональный ген, причастный к аутизму, которое представляет собой мультифакторальное заболевание.

Практическая работа

Задание 3.8. Действие генов на ранних стадиях развития организма.

Задача 1. При некоторых наследственных формах глухоты болезнь развивается из-за деформации наружного уха, слуховых проходов и, как следствие, — нарушения звукопроведения. Аномалии уха могут варьировать от внешне незначительных изменений до почти полного отсутствия ушной раковины. Понять, на каких этапах развития плода начинают оказывать свое вредоносное действие мутантные гены, помогают наблю-

дения эффектов разных химических веществ. Веществом, вызывавшим изменения ушной раковины, сходные с наследственными, был печально известный медицинский препарат-снотворное талидомид. Его применение беременными женщинами Европы привело в 60-е годы к различным уродствам у новорожденных, включая и аномалии строения уха. Спектр дефектов у детей сильно варьировал в зависимости от того, на каких сроках беременности этот препарат принимался.

На рис. 3.10 приведена диаграмма дефектов у детей, вызванных талидомидом, и ее сопоставление со сроками беременности, на которые пришелся прием препарата матерью.

Ответьте на вопросы:

1) На каких сроках развития плода вероятнее всего активны гены, вызывающие разные аномалии слухового прохода и, как следствие, глухоту?

2) Как вы можете объяснить синдромы, при которых у глухих детей имеются не только деформации ушей, но и аномалии формы пальцев рук?

Задача 2. Часто дети рождаются со светлыми волосами, но вскоре после рождения у них отрастают темные волосы.

• Чем бы вы объяснили такое явление? (Примите во внимание, что наличие определенного гена в генотипе ребенка не обязывает его сразу же функционировать в полную силу.)

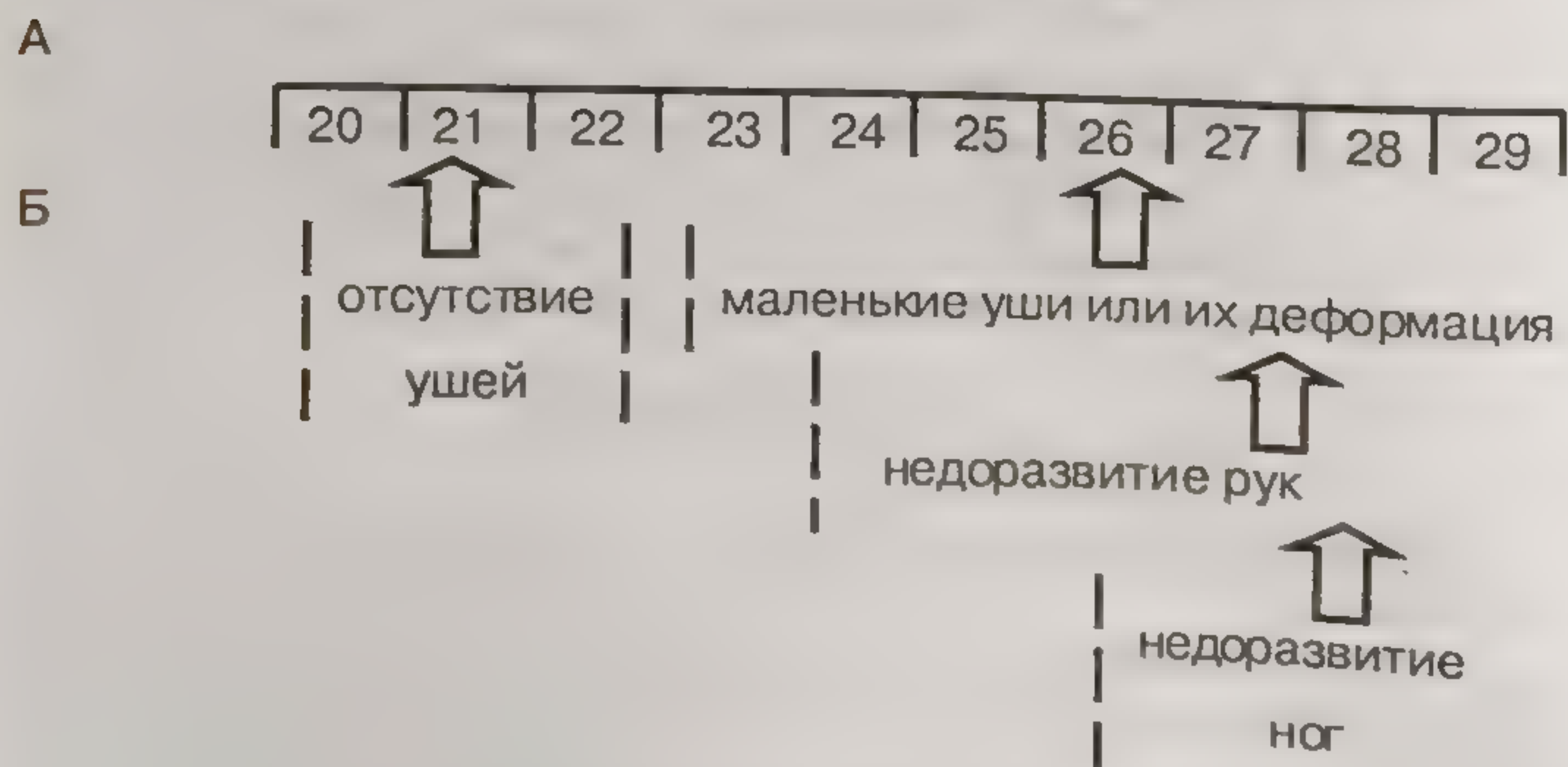


Рис. 3.10. Морфологические нарушения у ребенка, вызываемые талидомидом.

А. Возраст плода в днях.

Б. Наблюдаемые нарушения развития у ребенка

.....

Контрольные вопросы

1. Чем различаются ДНК и РНК?
 2. В чем в общих чертах заключается процесс репликации ДНК?
 3. С какой из двух цепей ДНК: матричной или кодирующей считывается информация при синтезе мРНК?
 4. Дайте определение гену.
 5. Что понимается под термином «геном человека»?
 6. Какую часть генома человека составляют собственно гены, кодирующие белки?
 7. Какая информация имеется в межгенных участках ДНК?
 8. Сколько генов содержится в геноме человека? Все ли из этих генов используются клетками взрослого организма?
 9. Что делают гены в развитии?
 10. Приведите пример генов, активных только у плода человека.
 11. Дайте определение генным мутациям. Назовите некоторые физические и химические факторы, которые могут быть отнесены к мутагенам.
 12. Приведите примеры разного типа нарушений в последовательности нуклеотидов в генах, которые приводят к ошибкам в структуре кодируемых ими белков.
-

Практическое занятие 4

МЕНДЕЛЕВСКИЕ ЗАКОНЫ НАСЛЕДОВАНИЯ МОНОГЕННЫХ ПРИЗНАКОВ

1. Гены и генные аллели
2. Законы Г. Менделя
3. Основные характеристики аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного типов наследования
4. Множественный аллелизм и кодоминирование на примере наследования групп крови

Цель занятия: опираясь на законы Г. Менделя и тип взаимодействия аллельных генов, научиться прогнозировать появление у потомков нормальных и патологических моногенных признаков.

Мотивация: иметь представление о происхождении признаков человека и о влиянии типа признака (доминантный или рецессивный) на характер его наследования, в ходе коррекционного процесса учитывать фактор наследственной предопределенности признака.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. IV);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ решение задач по моногенному («менделевскому») наследованию.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ решение задач и ответы на них.

IX

1. ГЕНЫ И ГЕННЫЕ АЛЛЕЛИ

Основные закономерности наследования признаков были сформулированы еще Г. Менделем. Они опирались на постулат, согласно которому каждый признак определяется не одним наследственным задатком, а парой таких задатков. Позднее этот постулат был полностью подтвержден хромосомной теорией наследственности: известно, что кариотип организма состоит из диплоидного набора хромосом, поскольку зигота получает по одной хромосоме каждого вида от двух родителей. Соответственно, и большинство генов (за исключением части генов X- и Y-хромосом) в соматических клетках представлены двойной дозой. Возникающие самопроизвольно или под влиянием внешних воздействий изменения структуры генов привели к появлению разных вариантов одного и того же гена. Если эти варианты совместимы с жизнью, т. е. не приводят к гибели клеток или организма, все они сохраняются в генофонде вида. Разновидности одного и того же гена были названы аллелями. Аллели гена располагаются в одном и том же участке хромосомы и кодируют один и тот же признак. Пара аллельных генов может быть одинаковой (AA или aa), и тогда говорят, что человек гомозиготен по данному признаку. Если пара аллельных генов разная (Aa), то человек считается гетерозиготным по данному признаку. Генотип нового организма часто является гетерозиготным по многим генам из-за наличия разных аллелей генов в гаметах отца и матери.

Если ген представлен в организме одинаковыми аллелями, т. е. находится в гомозиготном состоянии, то развивается соответствующий этому аллелю вариант признака. В гетерозиготном случае развитие признака будет зависеть от взаимодействия аллельных генов. Вновь образованный аллель в большинстве случаев выступает как рецессивный по отношению к уже имеющемуся в природе аллелю «дикого» типа, т. е. не проявляет себя в паре с исходным. Но иногда новая, мутантная форма гена может оказаться доминантной. В этом случае новый аллель подавляет «дикий», который становится по отношению к нему рецессивным. Согласно принятым в генетике обозначениям, доминантный аллель обозначается прописной буквой (например, A), а рецессивный — строчной (a). Как правило, в паре один из аллелей всегда ведет себя как доминантный по отношению к другому. Проявление доминантного аллеля не зависит от присутствия в генотипе другого аллеля, поэтому гетерозиготы Aa фенотипически не отличаются от

гомозигот АА. Для того чтобы проявился рецессивный аллель, он должен оказаться в гомозиготном состоянии (аа).

Многие, может быть, даже все гены у человека существуют более чем в двух аллельных вариантах, хотя каждый организм может быть носителем не более чем двух из них. Например, ген, обуславливающий резус-принадлежность, имеет два аллеля, групповую принадлежность крови по системе АВ0 определяют три аллеля, более 100 аллелей у генов гемоглобина. Обычно множественные аллели можно расположить в порядке убывания степени их доминантности. И тогда каждый последующий аллель будет рецессивным по отношению ко всем предыдущим. Примером множественного аллелизма для одного признака может служить ген, отвечающий за окраску шерсти кроликов. Имеется 4 аллеля этого гена: С, c^h , c^{ch} и с. Аллель С отвечает за сплошную темную окраску шерсти, аллель c^h придает шерсти гималайскую окраску (светлая шерсть с темной окраской лап, хвоста, ушей и носа), аллель c^{ch} определяет шиншилловую окраску (серая шерсть), аллель с — белую окраску тела (альбинизм). По степени доминирования эти аллели располагаются следующим образом: С, c^h , c^{ch} , с. Существование множественных аллелей указывает на относительный характер доминирования.

Имеются случаи, когда отношения доминантности и рецессивности отсутствуют и в фенотипе проявляются оба аллеля. Тогда эти аллели называют кодоминантными. Такая ситуация имеет место с аллелями групп крови. Группы крови определяются несколькими аллелями, два из них А и В — кодоминантны и вместе они определяют новую группу крови — АВ, а не А или В.

2. ЗАКОНЫ Г. МЕНДЕЛЯ

Моногибридное скрещивание. Некоторые признаки, по которым организмы отличаются друг от друга, являются результатом действия всего одной пары аллельных генов. Такие признаки называют моногенными. У человека имеется достаточно большое число и нормальных и патологических признаков, которые определяются всего одним геном. Моногенные признаки называют еще и менделирующими, так как они наследуются по законам, установленным Г. Менделем. В своих первых опытах на растительных гибридах Г. Мендель анализировал результаты скрещивания особей по одному

признаку, такое скрещивание называется моногибридным. Закономерности моногибридного наследования признаков по Менделю (закон доминирования или закон единообразия гибридов первого поколения и закон расщепления на классы гибридов второго поколения) реализуются благодаря другому основополагающему закону — закону «чистоты» гамет. Суть его состоит в том, что аллельные гены, определяющие тот или иной признак, в гаметах не смешаны. При образовании гамет в каждую из них попадает только один ген из аллельной пары. Это происходит благодаря мейозу: аллельные гены расположены в гомологичных хромосомах, а гомологичные хромосомы при мейозе расходятся в разные гаметы. Например, если диплоидный организм имеет аллельную пару Aa , то у него образуется два типа гамет: одни несут ген A , другие его аллель a . Поскольку расхождение хромосом при гаметогенезе приводит к разделению всех пар генов, и из каждой пары аллельных генов в гамету попадает только какой-то один из двух, в гаметах возникают самые разные комбинации аллелей генов. Пусть, например, организм является гомозиготным по одному гену и гетерозиготным по другому, и эти гены расположены в разных хромосомах. Такой организм имеет генотип $AABb$. Все гаметы, образующиеся в таком организме, будут иметь ген A и какой-либо из аллелей B или b другого гена. То есть такой организм образует два вида гамет с генотипами AB и Ab .

Рассмотрим, как закон «чистоты» гамет помогает определить наследование признаков. Для решения генетических задач полезно использовать стандартные буквенные символы для обозначения родительских организмов, их гамет и организмов потомков:

P — родители (от лат. *parents* — родители);

G — гаметы (*gametos* — гаметы);

F_1 — потомки 1-го поколения (*fillii* — дети);

F_2 , F_3 и так далее — потомки последующих 2-го и 3-го поколений.

При составлении схемы скрещивания (у человека — бракосочетания) принято на первом месте ставить генотип родителя женского пола, затем знак скрещивания — \times и затем генотип родителя мужского пола. Если генотипы точно не известны, то пишется несколько схем со всеми вариантами генотипов, которые соответствуют известному фенотипу. Для получения результатов скрещивания записывают для каждой схемы все варианты гамет у обоих родителей, а затем составляют все варианты зигот, которые могут получиться после оплодот-

ворения из данных гамет. Результаты скрещивания сначала анализируют по генотипу, а затем по фенотипу.

Покажем, как с помощью этой схемы могут быть получены оба закона Г. Менделя. Первый закон Г. Менделя заключается в том, что при скрещивании двух гомозиготных особей, отличающихся по анализируемому признаку, наблюдается единообразие гибридов первого поколения как по фенотипу, так и по генотипу. Обозначим доминантный аллель гена, определяющего признак, как А, а рецессивный как а. Скрещиваемые гомозиготные особи будут иметь генотипы АА и аа. При скрещивании таких родительских пар получается следующее потомство:

P АА × аа

G (А) (а)

F₁ Аа.

Все первое поколение оказывается одинаковым по генотипу (гетерозиготным). Кроме того, все гибриды первого поколения имеют один и тот же признак, а именно признак того из родителей, который имел доминантный генотип.

В своих опытах Г. Мендель изучал наследование таких признаков растений, как окраска цветков и семян, расположение цветков, длина растений и др. В паре растений с красными и белыми цветками доминантными оказывались растения с красными цветками, в паре растений с желтыми и зелеными семенами, доминантными были растения с желтым цветом семян и т. п. У человека также имеется большое число парных признаков, один из которых доминантен по отношению к другому (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Примеры некоторых нормальных и патологических признаков человека

Признаки	Тип наследования	
	доминантный	рецессивный
Овал лица	Круглое	Продолговатое
Цвет глаз	Карие	Голубые
Размер глаз	Большие	Маленькие
Тип глаз	Монголоидный	Европеоидный

Продолжение табл. 4.1

Признаки	Тип наследования	
	доминантный	рецессивный
Размер носа	Крупный	Средний или маленький
Форма носа	Узкий Выпуклый, с горбинкой	Широкий Прямой
Длина ушей	Длинные	Короткие
Длина подбородка	Длинный	Короткий
Ямочка на подбородке	Имеется	Отсутствует
Щель между резцами	Имеется	Отсутствует
Способность сворачивать язык трубочкой	Имеется	Отсутствует
Цвет волос	Рыжие Каштановые	Светло-русые Светло-русые
Структура волос	С мелкими завитками Волнистые	Волнистые или прямые Прямые
Поседение волос	До 30 лет	После 40 лет
Облысение у мужчин	Имеется	Отсутствует
Белая прядь волос	Имеется	Отсутствует
Строение ногтей	Тонкие плоские	Нормальные
Толщина кожи	Толстая	Тонкая
Цвет кожи	Смуглая	Светлая
Наличие веснушек	Имеются	Отсутствуют
Кисть руки	С полидактилией (многопалостью)	Нормальная
	С синдактилией (сра- щением фаланг двух и более пальцев)	Нормальная
	С брахидактилией (недоразвитостью фаланг пальцев)	Нормальная
	С арахнодактилией (сильным удлинени- ем пальцев)	Нормальная

Признаки	Тип наследования	
	доминантный	рецессивный
Рост	Нормальный (средний)	Диспропорциональная карликовость (ахондроплазия)
Тип голоса	Бас Сопрано	Тенор Альт
Абсолютный музыкальный слух	Имеется	Отсутствует
Острота зрения	Некоторые формы близорукости	Нормальная

Второй закон Г. Менделя касается расщепления гибридов второго поколения и гласит, что гибриды второго поколения расщепляются по фенотипу в пропорции 3 : 1, а по генотипу 1 : 2 : 1. Действительно, при скрещивании гетерозигот первого поколения получается следующий результат:

$$\begin{array}{ll}
 P = F_1 & Aa \times Aa \\
 G & (A) (a) (A) (a) \\
 F_2 & AA, Aa, Aa, aa.
 \end{array}$$

Отношение разных генотипов составляет 1 : 2 : 1, а фенотипов 3 : 1, поскольку гетерозиготы Аа имеют тот же признак, что и гомозиготы АА.

Анализ возможных генотипов потомков чрезвычайно важен для предсказания наследуемости моногенных болезней. Однако необходимые для этого генотипы родителей не всегда можно определить однозначно. Только в случае наличия у родителя рецессивного признака можно сказать, что такой организм однозначно имеет генотип аа. Особи с доминантными признаками могут иметь генотип и АА и Аа. Для точного установления генотипа особей с доминантным признаком еще Г. Мендель предложил использовать анализирующее скрещивание. Если особь с неизвестным доминантным генотипом скрещивается с рецессивной особью, то по потомству можно восстановить генотип анализируемой особи. Если при таком скрещивании все потомство окажется единообразным по фенотипу, то анализируемая особь гомозиготна (случай А), если произойдет расщепление — она гетерозиготна (случай Б).

А) P AA × aa

G (A) (a)

F₁ Aa (в 100% случаев доминантный фенотип).

Б) P Aa × aa

G (A) (a) (a)

F₁ Aa, aa (в 50% случаев доминантный фенотип и в 50% случаев — рецессивный фенотип).

Дигибридное скрещивание. Все рассмотренное выше относится к наследованию альтернативных вариантов одного признака. Г. Мендель решил и другой вопрос: каким окажется потомство, если родители отличаются двумя признаками (А и В)? Например, если растения с семенами гладкими (генотип по этому признаку AA) и желтыми (генотип по этому признаку BB) (оба признака доминантные) скрестить с растениями, имеющими морщинистые (генотип aa) и зеленые (генотип bb) семена (оба признака рецессивные). Как и следовало ожидать, все гибриды первого поколения оказываются дигетерозиготами с гладкими и желтыми семенами. Действительно,

P = F₁ AABV × aabb

G (AB) (ab)

F₂ AaBb.

Рассмотрим, что получится, если между собой скрещиваются такие дигетерозиготные гибриды. Анализ дигибридного скрещивания предполагает, что гены А, а и В, в находятся в разных парах гомологичных хромосом. Таким образом, образуются 4 типа гамет: АВ, аВ, Аb, ab, а скрещенные между собой гибриды — четыре типа растений с разными семенами (табл. 4.2).

Таблица 4.2

Распределение по генотипам гибридов второго поколения при дигибридном скрещивании

Генотипы гамет	AB	aB	Ab	ab
AB	AABV	AaBV	AABb	AaBb
aB	AaBV	aaBV	AaBb	aaBb
Ab	AABb	AaBb	AAbb	Aabb
ab	AaBb	aaBb	Aabb	aabb

Суммируя результаты, получаем расщепление: 9 А-В-, 3 А-bb, 3 aaВ-, 1 aabb. Это соответствует четырем фенотипическим классам. В 1 классе (А-В-) проявятся два доминантных гена (как у родителей). Для нашего примера это будут растения с гладкими желтыми семенами. Во 2 классе (А-bb) первый признак фенотипически будет соответствовать такому же признаку у родителей, а второй признак выявится как новый. Он проявится за счет сочетания двух рецессивных генов (bb), имеющих у родителей в скрытом виде. Это будут растения с гладкими зелеными семенами. В 3 фенотипическом классе (aaВ-), наоборот, первый признак — новый рецессивный, не выявляемый у родителей, а второй признак — доминантный, имеющийся у обоих родителей. Это будут растения с морщинистыми желтыми семенами. Четвертый фенотипический класс представлен двумя рецессивными признаками (aabb). Это будут растения с морщинистыми зелеными семенами.

Если рассматривать потомство, полученное на основе дигибридного скрещивания, отдельно по каждому признаку, то для каждой пары альтернативных признаков расщепление будет на два фенотипических класса в соотношении 3 : 1, как для моногибридного скрещивания. Это наблюдение лежит в основе закона независимого наследования признаков. Этот закон формулируется для ди- и полигибридных скрещиваний следующим образом: если признаки определяются генами, локализованными в разных парах гомологичных хромосом, то они наследуются независимо друг от друга. Для каждой пары альтернативных признаков при скрещивании гетерозигот и полном доминировании выявляется расщепление на два фенотипических класса в соотношении 3 : 1.

Закон независимого наследования признаков имеет практическое значение при решении генетических задач. Благодаря ему при решении сложных задач на полигибридное скрещивание, можно рассматривать закономерности наследования сначала одного признака, затем другого, потом третьего и так далее. Если необходимо определить вероятность рождения потомка с той или иной комбинацией этих признаков, то вероятности для каждого признака перемножают.

3. А И
Особенно
у человека
знаков. Мно
ны мутация
сложных па
ния клеток
генах. Гене
нантный ил
его наследо
поколениям
деля, можн
или иными

Существо
доминантн
нантный и
относится к
ленный» ук

Особенно
ным типом
емости) сле

1. Призн
без пропуск

2. В случ
признаком
в этой семь
признак (а

3. Непор
случаи дом
аномалией

4. При а
и женского

По ауто
мер, призна
болевание:
ретинит, хо

с аутосомно
тами А

3. ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ТИПОВ НАСЛЕДОВАНИЯ

Особенности аутосомно-доминантного типа наследования. У человека имеется большое количество менделирующих признаков. Многие наследственные заболевания также обусловлены мутациями в единственном гене. Этим они отличаются от сложных патологий, например, злокачественного перерождения клеток, которые определяются мутациями в нескольких генах. Генетическую природу заболевания и тип гена (доминантный или рецессивный) можно установить исходя из типа его наследования в семьях, представленных несколькими поколениями. Затем, используя законы наследования Г. Менделя, можно рассчитать вероятность рождения детей с теми или иными признаками.

Существует четыре основных типа наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный доминантный и X-сцепленный рецессивный. Термин «аутосомный» относится к генам 22 пар неполовых хромосом, а термин «X-сцепленный» указывает на локализацию гена на X-хромосоме.

Особенности признаков (болезней) с аутосомно-доминантным типом наследования при 100% пенетрантности (проявляемости) следующие:

1. Признак (аномалия) проявляется в каждом поколении без пропусков (вертикальный тип наследования).

2. В случае если в брак вступают человек с доминантным признаком (аномалией) и человек без него, то любой ребенок в этой семье имеет не менее чем 50% шанс наследовать этот признак (аномалию).

3. Непораженные члены семьи, в которой встречаются случаи доминантной аномалии, не будут иметь детей с этой аномалией.

4. При аутосомно-доминантной аномалии лица мужского и женского пола поражаются одинаково.

По аутосомно-доминантному типу наследуются, например, признаки, приведенные в табл. 4.1, а также многие заболевания: глухота при синдроме Ваарденбурга, пигментный ретинит, хорей Гентингтона и другие (табл. 4.3). Организмы с аутосомно-доминантными признаками могут быть как гомозиготами AA, так и гетерозиготами Aa. Среди больных, одна-

ко, гетерозигот значительно больше, чем гомозигот, поскольку последние могут появиться только в браке двух больных родителей с одним и тем же доминантным заболеванием, что происходит крайне редко.

Таблица 4.3

Некоторые болезни с аутосомно-доминантным типом наследования

Заболевание	Фенотип
Синдром Ваарденбурга	Глухота, частичный альбинизм, широкая переносица
Несиндромная глухота (некоторые формы)	Детская глухота. Кроме нарушений слуха не имеется каких-либо других значительных аномалий
Хорея Гентингтона	Непроизвольные движения лица и конечностей, нарушения психики. Симптомы начинают проявляться к 30—40 годам
Пигментный ретинит (некоторые формы)	Дегенерация сетчатки, сопровождающаяся снижением остроты зрения, сужением полей зрения, ночной слепотой, появлением на периферии сетчатки отложений пигмента
Атрофия зрительного нерва (некоторые формы)	Снижение зрения, которое развивается у детей в широком временном интервале — от рождения до 10—12 лет. Происходит постепенно. Острота зрения в тяжелых случаях понижается до 0,2 и ниже
Глаукома врожденная (некоторые формы)	Потеря зрения, вызванная повышением внутриглазного давления, помутнением и увеличением роговицы, дегенерацией зрительного нерва
Миотоническая дистрофия	Слабость лицевой и шейной мускулатуры, а также мышц конечностей. Часто наблюдаются дизартрия, патология сердца, катаракта, задержка умственного развития
Эпилепсия (некоторые формы)	Предрасположение к судорожным припадкам
Брахидактилия	Короткопалость, недоразвитие фаланг пальцев, иногда отмечается низкий рост и умственная отсталость
Ахондроплазия	Диспропорциональная карликовость, укорочение конечностей, низкий рост, отставание в моторном развитии
Синдром Ван-дер-Вуда	Расщелины губы или неба, ямки на слизистой поверхности нижней губы

Представление о пенетрантности и экспрессивности гена. Для медицинской генетики важным является то, что клинические проявления доминантных патологий могут значительно варьировать в зависимости от экспрессивности и пенетрантности гена. **Экспрессивностью** называется степень выраженности гена (в случае патологии — тяжести заболевания). При высокой экспрессивности гена развивается тяжелая, часто с летальным исходом, форма заболевания, а при низкой — человек может оказаться внешне практически здоровым. Например, синдром Ваарденбурга, имеющий аутосомно-доминантное наследование, характеризуется нарушениями слуха, гетерохромией радужной оболочки глаз и нарушением пигментации волос. Однако ни один из этих симптомов не является постоянным признаком синдрома и выражается у разных больных в разной степени, т. е. имеет разную экспрессивность. Например, ширина белой пряди волос может варьировать от нескольких волос до широкой пряди надо лбом. То же касается глухоты. У разных больных она может варьировать от резко выраженной врожденной глухоты до слабой тугоухости. Под **пенетрантностью** понимается частота проявления мутантного гена среди его носителей. Это понятие введено для выделения в отдельную категорию таких болезней и признаков, которые при наличии неблагоприятного генотипа, тем не менее, не всегда проявляются фенотипически. Пенетрантность определяется отношением (выраженным в процентах) числа особей, имеющих данную болезнь (признак), к числу особей, имеющих данный ген. Такая частота даже для доминантного гена не всегда составляет 100%. Например, пенетрантность глухоты при синдроме Ваарденбурга составляет около 50%, т. е. она развивается только у 50% носителей этого гена. Остальные носители гена клинически здоровы. Поэтому синдром Ваарденбурга называют **аутосомно-доминантным** заболеванием с сильно варьирующей экспрессивностью и неполной пенетрантностью. Хорея Гентингтона — аутосомно-доминантное заболевание почти со 100% пенетрантностью. Это означает, что при наличии патологического гена больные хореей Гентингтона практически обречены на это тяжелое психическое заболевание. Предполагается, что экспрессивность и пенетрантность гена сильно зависят от условий внешней среды и от генотипа организма в целом.

При неполной пенетрантности в семьях с аутосомно-доминантным типом наследования отмечается так называемый пропуск поколений, т. е. в некоторых поколениях больных

не наблюдается. Но как показывают исследования потомков, некоторые индивидуумы «проскальзывают» поколения только фенотипически, а генетически они являются пораженными. У таких фенотипически здоровых членов семьи могут иметься не только пораженные предки, но и пораженные потомки.

Спорадические случаи. Следует отметить, что для доминантных болезней характерен большой процент спорадических случаев, т. е. таких, когда больные дети рождаются у здоровых родителей. В этих случаях болезни вызываются новыми мутациями, возникшими в половой клетке одного из родителей. Вновь возникшая доминантная мутация, попав в зиготу, в отличие от рецессивной сразу же проявляется в фенотипе ребенка. Для родителей ребенка с новой доминантной мутацией, повторный риск рождения второго больного ребенка минимален, но для потомства самого ребенка он составляет 50%, поскольку ребенок теперь является гетерозиготным носителем доминантного гена. Вероятность возникновения доминантных мутаций в половых клетках у пожилых отцов выше, чем у молодых.

Особенности аутосомно-рецессивного типа наследования. К заболеваниям с аутосомно-рецессивным типом наследования относятся многие болезни обмена веществ, среди которых фенилкетонурия, галактоземия, альбинизм, муковисцидоз, некоторые типы глухоты и др. (табл. 4.4). При этом типе наследования мутантный ген проявляет свое действие только в гомозиготном состоянии (при генотипе aa). В гетерозиготном состоянии он может существовать во многих поколениях, не проявляясь фенотипически. Поэтому в родословной такой признак (заболевание) встречается редко и не во всех поколениях. Больные дети в большинстве случаев рождаются от фенотипически здоровых родителей, являющихся гетерозиготными носителями патологического гена:

P $Aa \times Aa$

G $(A) (a) (A) (a)$

F₁ AA (здоровый), $2Aa$ (здоровые носители), aa (больной).

То есть 25% детей будут больными (генотип aa), 75% фенотипически здоровыми (генотипы AA и Aa), но две трети из них будут носителями мутантного гена (генотип Aa).

При аутосомно-рецессивном типе наследования редко, но все же возможны и другие варианты браков, в которых могут родиться больные дети:

1) мать (aa) \times отец (aa) — все дети будут больными (генотип aa);

2) мать
тип aa) и
ляющими

Не

Забол

Муковисци
(кистофиб
лудочной

Фенилкетос

Галактозем

Альбинизм

Альбинизм
ный (синдр
ка-Хигаши

Синдром У

Несиндром
глухота (не
формы)

Болезнь Тей

2) мать (Aa) × отец (aa) — 50% детей будут больными (генотип aa) и 50% фенотипически здоровыми (генотип Aa), но являющимися гетерозиготными носителями дефектного гена.

Таблица 4.4

Некоторые болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования

Заболевание	Фенотип
Муковисцидоз (кистофиброз поджелудочной железы)	Множественные поражения желез внутренней секреции с вторичным поражением легкого и поджелудочной железы
Фенилкетонурия	Микроцефалия, умственная отсталость, нарушения в тонусе мышц, уменьшение пигментации кожи, волос, радужки глаз
Галактоземия	Отставание в умственном развитии, катаракта, снижение массы тела, желтуха
Альбинизм полный	Общая депигментация кожи, волос, глаз. Сильно выражена светобоязнь и нистагм. Снижена острота зрения
Альбинизм неполный (синдром Чедиака-Хигаши)	Частичная депигментация кожи, волос и глаз, светобоязнь, нистагм. Неврологические отклонения, включающие мышечную слабость и нейропатии. Анемия с характерным наличием в клетках крови гигантских гранул
Синдром Ушера	Резко выраженная двусторонняя нейросенсорная глухота, вызванная изменением улитки, ее нерва, питающих сосудов. Синдром характеризуется не только глухотой, но и медленно прогрессирующим пигментным ретинитом
Несиндромная глухота (некоторые формы)	Большинство случаев врожденной детской глухоты. Кроме нарушений слуха не имеется каких-либо других значительных аномалий
Болезнь Тея-Сакса	Прогрессивно развивающиеся нарушения психики, паралитические явления, слепота. Ранняя смертность. В половине случаев развивается при кровнородственных браках

Очевидно, что частота возникновения наследственных аутосомно-рецессивных болезней находится в прямой зависимости от степени распространения мутантного гена среди населения, в первую очередь от количества в популяции гетерозиготных носителей этого гена. Для подавляющего большинства болезней частота гетерозигот в среднем по популяции менее чем 1 : 100. Поэтому носители одного и того же аутосомно-рецессивного гена встречаются в браке относительно редко. Для расчета частоты разных аллельных пар, включая частоту гетерозигот, используется популяционно-статистический метод. Ниже мы рассмотрим, как популяционная генетика используется при медико-генетическом консультировании для определения риска рождения больных детей. Но и без знаний из области популяционной генетики, очевидно, что в ограниченной по численности группе людей, имеющих общее происхождение, носителей одного и того же рецессивного патологического гена больше, чем в среднем по популяции. При браках внутри такой группы сильно увеличивается вероятность перехода патологического гена в гомозиготное состояние. Поэтому близкородственные (инбредные) браки запрещены (или не одобряются) во многих странах. Тем не менее, такие браки (между дядей и племянницей, между двоюродными братьями и сестрами и т. п.) заключаются, и именно с ними связана повышенная частота появления рецессивных заболеваний. Например, умственная отсталость среди детей от родственных браков в 4 раза выше, чем в семьях с не родственными браками. Частота большинства рецессивно наследуемых болезней (альбинизм, фенилкетонурия и др.) в 5—10 раз выше в потомстве от браков между двоюродными братьями и сестрами, чем в потомстве от не родственных браков.

Многие болезни, несмотря на то, что имеют одни и те же симптомы, чрезвычайно различаются по вызывающим их причинам. Примером может служить умственная отсталость, которая может быть и негенетической этиологии. Однако анализ родословных и особенно наличие близкородственного брака являются часто безусловным свидетельством наследственной причины заболевания. В настоящее время основными методами предупреждения распространения аутосомно-рецессивных болезней является медико-генетическое консультирование, сочетающееся с биохимическими методами выявления гетерозиготных носителей.

В целом д
рецессивног
1. Призна
(чаще в пред
братьев и се
2. Повтор
родителей с
3. Среди
та кровноро
4. Лица м
часто.

4. М И КО НА

Большое э
которые опреде
хности эритро
вещества, си
Важно, что
против них
агглютиниру
образом спос
организм с н
антитела тол
тигены. В пр
приспособили
состава, но н
В настоящее
системы АВО
В зависимо
ности эритроц
людей на пов
0(I) группа, у
их — антиген
А и В — это А
людей с I гру
эритроциты л
II группы кро
роци
м
групп

В целом для наследования признаков (болезней) аутосомно-рецессивного типа характерны следующие особенности:

1. Признак прослеживается в родословной по горизонтали (чаще в пределах одного поколения), в основном среди родных братьев и сестер.

2. Повторный риск рождения больного ребенка у здоровых родителей составляет 25%.

3. Среди родителей больных отмечается повышенная частота кровнородственных браков.

4. Лица мужского и женского пола поражаются одинаково часто.

4. МНОЖЕСТВЕННЫЙ АЛЛЕЛИЗМ И КОДОМИНИРОВАНИЕ НА ПРИМЕРЕ НАСЛЕДОВАНИЯ ГРУПП КРОВИ

Большое значение для медицины имеют группы крови, которые определяются антигенами, расположенными на поверхности эритроцитов. *Антигены* — это высокомолекулярные вещества, синтез которых находится под генным контролем. Важно, что при попадании чужеродных антигенов в кровь против них начинают вырабатываться антитела. Антитела агглютинируют (склеивают) чужеродные эритроциты и таким образом способствуют их удалению. Следует отметить, что организм с нормальной иммунной системой вырабатывает антитела только на чужеродные, но не на собственные антигены. В процессе длительной эволюции живые организмы приспособились к сохранению постоянства своего антигенного состава, но не допускают вмешательства других антигенов. В настоящее время хорошо изучены антигены групп крови системы АВ0.

В зависимости от антигенов, которые находятся на поверхности эритроцитов, все люди делятся на четыре группы. У одних людей на поверхности эритроцитов нет антигенов А и В — это 0(I) группа, у других есть антиген А — это А(II) группа, у третьих — антиген В — это В(III) группа, а у четвертых есть антигены А и В — это АВ(IV) группа. Соответственно, в сыворотке крови людей с I группой крови есть антитела А и В, склеивающие эритроциты людей с группами крови А, В и АВ. В сыворотке II группы крови имеются антитела В, которые склеивают эритроциты с группами крови В и АВ, и т. д. Особенно следует отметить IV группу крови (АВ), в сыворотке которой отсутствуют

антитела против любой из групп. Поэтому люди с группой крови АВ(IV) являются универсальными реципиентами: им можно переливать эритроциты любой группы крови.

Четыре группы крови (системы АВ0) определяются аллельными генами, которые располагаются в девятой паре хромосом человека. Входящие в систему группы определяются разными комбинациями аллелей гена, обычно обозначаемого буквой I. Аллели этого гена, как исключение из правил генетики, обозначают разными буквами алфавита. Таким образом, этот ген имеет три аллеля I^A , I^B и I^0 . У гетерозигот аллели I^A и I^B доминируют над аллелем I^0 . Однако относительно друг друга они кодоминантны, т. е. оба аллеля ведут себя независимо, и под контролем каждого из них происходит синтез своего антигена. Таким образом:

0(I) группа бывает при генотипе I^0I^0 ,

A(II) группа — при генотипах I^AI^A и I^AI^0 ,

B(III) группа — при генотипе I^BI^B и I^BI^0 ,

AB(IV) группа — при генотипе I^AI^B .

Наличие трех аллелей, а также особый случай взаимодействия аллельных генов — кодоминантный приводит к тому, что для групп крови существует большое разнообразие генотипов и фенотипов.

Практическая работа

Задание 4.1. Определение числа генов и аллельных пар.

Задача 1. Генотип индивидуума AABbCcDD.

1) Определите, сколько генов включено в эту запись.

2) Сколько аллельных пар в этой записи?

Задача 2. Определите, сколько может существовать разных генотипов среди индивидуумов, если известно, что ген, определяющий признак, имеет три аллеля: A, a^1 и a^2 . Запишите эти генотипы.

Задание 4.2. Определение генотипов гамет.

Задача 1. Генотип индивидуума aabb.

1) Определите, сколько типов гамет и какие образуются у такого индивидуума.

Задача 2. Генотип индивидуума AaBbCC. Гены расположены в разных аутосомах.

1) Определите, сколько разных по генотипу гамет образуется у такого организма.

2) Какие они будут иметь генотипы?

Задание 4.
скрещивания
Задача 1.
(закон расщепления)
порции 3 : 1.
Для самооплодотворения в материнском гаметоците.
Задача 2.
ми. Ген близнецов (а).

1) Определить
2) Будут ли
3) Какой из
Задача 3.
тацией в какой-либо из родителей (ген A у него)
1) Написать
2) Определить
из родителей
3) Определить
4) Какой из

Задание 4.
но-рецессивный
Задачи 1.
Наиболее изредка встречается минимизация способности. Эта способность рецептора в мутации в эволюции соответствует вкусу этого в населения с новыми не способными для аллелем A, довательство, оп...

Задание 4.3. Законы Г. Менделя для моно- и дигибридного скрещивания.

Задача 1. Выведите самостоятельно 2-й закон Г. Менделя (закон расщепления признаков во втором поколении в порции 3 : 1).

Для самопроверки воспользуйтесь объяснением, приведенном в материале для подготовки.

Задача 2. Два близоруких родителя являются гетерозиготами. Ген близорукости (А) доминирует над геном нормального зрения (а).

- 1) Определите, какие генотипы будут иметь их потомки.
- 2) Будут ли среди них дети с нормальным зрением?
- 3) Какой из законов Г. Менделя иллюстрирует этот пример?

Задача 3. Глухота может быть вызвана рецессивной мутацией в каком-либо одном из двух генов А и В. Гены расположены в разных аутосомах. Известно, что глухота одного родителя вызвана рецессивным аллелем гена А (ген В у него нормален), а другого родителя — рецессивным аллелем гена В (ген А у него нормален).

- 1) Напишите генотипы обоих родителей.
- 2) Определите, какие гаметы могут образоваться у каждого из родителей.
- 3) Определите, какие генотипы будут иметь их потомки.
- 4) Какой из законов Г. Менделя иллюстрирует этот пример?

Задание 4.4. Задачи на аутосомно-доминантное и аутосомно-рецессивное наследование.

Задачи 1.1 — 1.2. Наследование сенсорных качеств (вкус). Наиболее изученным примером моногенного наследования доминантного признака у человека является передача потомству способности ощущать вкус горечи фенилтиокарбамида (ФТК). Эта способность обусловлена наличием у индивидуума белка-рецептора вкуса горечи, кодируемого соответствующим геном. Мутация в этом гене приводит к потере функции рецептора и, соответственно, к неспособности человеком различать горький вкус этого вещества. По статистическим данным около 70% населения способно различать вкус ФТК, тогда как остальные не способны. Изучение результатов наследования этого свойства для большого числа родителей и детей показало, что способность ощущать вкус ФТК определяется доминантным аллелем А, а неспособность — рецессивным аллелем а. Следовательно, доминантные гомозиготы АА и гетерозиготы Аа ощущают вкус, а рецессивные гомозиготы аа — нет.

1) Разберите на этом примере характеристики аутосомно-доминантного типа наследования.

2) Решите следующую задачу.

Задача 1.1. Один из родителей ощущает вкус горечи фенилтиокарбамида (ФТК), а другой не ощущает.

1) Могут ли родиться в такой семье дети, ощущающие вкус ФТК? Если да, то с какой вероятностью передается доминантный признак следующему поколению?

2) Какую черту аутосомно-доминантного типа наследования подтверждает этот результат?

Пояснение к решению задачи. Для решения задачи важно правильно записать ее условие в виде схемы сочетания генов. Для этого надо вначале определить какой признак является доминантным, а какой рецессивным. Затем на основе наблюдаемых фенотипов записать генотипы родителей. Для рецессивного признака — неспособности ощущать вкус ФТК — генотип определяется однозначно, это aa . В случае же доминантного фенотипа — способности ощущать вкус — придется обойтись без точного знания генотипа, поскольку, чтобы однозначно установить доминантный генотип, требуются дополнительные исследования (например, анализ родословных или биохимические обследования). Поэтому в нашей задаче следует рассмотреть оба возможных случая:

А) когда генотип родителя, ощущающего вкус, — AA ;

Б) когда его генотип — Aa .

Схема для случая А) выглядит как $AA \times aa$, для случая Б) как $Aa \times aa$. Для каждого случая определим типы гамет, продуцируемые родителями. В случае А) оба родителя гомозиготны, поэтому они дают только один тип гамет: один родитель — гаметы (например, яйцеклетки), несущие ген a , другой — гаметы (например, спермии), несущие ген A . Гаметы записываем ниже строчки схемы скрещивания, а еще ниже записываем все возможные зиготы, которые получатся при оплодотворении таких гамет. Полная запись решения для случая А) выглядит следующим образом:

А)	P	$AA \times aa$	
	G	\textcircled{A}	\textcircled{a}
	F ₁	Aa .	

В браке таких родителей все 100% потомков гетерозиготны и имеют доминантный ген, способствующий ощущению вкуса ФТК.

В случае Б) с
два типа гамет
ген А. Второй,
один тип гамет
выглядит следу

А
Б) P
G
F₁ А

В браке так
готны и имеют
вкус ФТК, а в 5
гена и не будут

Ответ. Сущест
могут родиться де
гомозиготным но
горечи у детей сос

Полученный п
когда в семье встр
встречается в каж

Задача 1.2
дачу.

1) Могут ли
чи фенилтиок

Задача 2.1
В сетчатке чел
тами, каждый
ностью к одно
Сочетание ре
воспринимат
Известно, од
таких, у котор
генетического
воспринимает
наследуется
слепоты — по
следует аут
товосприяти
Задача 2.
роту зрения,

В случае Б) один родитель гетерозиготен, поэтому он дает два типа гамет: гаметы, несущие ген А, и гаметы, несущие ген а. Второй, гомозиготный родитель продуцирует только один тип гамет — а. Полная запись решения для случая Б) выглядит следующим образом:

Б) Р Аа × аа
 G (А) (а) (а)
 F₁ Аа, аа.

В браке таких родителей в 50% случаев потомки гетерозиготны и имеют доминантный ген, поэтому дети будут ощущать вкус ФТК, а в 50% случаев потомки не содержат доминантного гена и не будут ощущать этого вкуса.

Ответ. Существует более, чем 50% вероятность того, что в такой семье могут родиться дети, ощущающие вкус ФТК. Когда один родитель является гомозиготным носителем доминантного гена, вероятность ощущать вкус горечи у детей составляет 100%, а когда гетерозиготным — 50%.

Полученный при решении этой задачи результат подтверждает то, что когда в семье встречается доминантный признак, он с большой вероятностью встречается в каждом поколении.

Задача 1.2. Решите по примеру задачи 1.1 следующую задачу.

1) Могут ли родиться от родителей, ощущающих вкус горечи фенилтиокарбамида, дети, не ощущающие вкуса горечи?

Задача 2.1–2.2. Наследование сенсорных качеств (зрение). В сетчатке человека имеется три типа колбочек с фотопигментами, каждый из которых обладает максимальной чувствительностью к одному из трех цветов: синему, зеленому и красному. Сочетание реакций такого типа колбочек позволяет человеку воспринимать множество оттенков окружающего его мира. Известно, однако, что среди людей имеется достаточно много таких, у которых один из типов колбочек не работает по причине генетического дефекта в белке-рецепторе. Человека, который не воспринимает синий цвет, называют *тританопом*. Тританопия наследуется аутосомно-доминантно. Крайний случай цветовой слепоты — полная врожденная потеря цветового зрения. Она наследуется аутосомно-рецессивно. Более подробно генетика цветовосприятия будет разобрана на практическом занятии 11.

Задача 2.1. Отец — тританоп, имеющий нормальную острую зрению, мать близорука, но имеет нормальное цветовое

зрение. Определите, какова вероятность рождения в этом браке ребенка с тританопией и близорукостью. Считайте близорукость наследственным рецессивным признаком.

Задача 2.2. Полная врожденная потеря цветового зрения наблюдается у одного из родителей. У второго родителя цветовое зрение в норме, как и у остальных родственников по его линии. Определите, какова вероятность рождения ребенка с полной цветовой слепотой в такой семье.

Задачи 3.1–3.2. Наследование резус-фактора. В качестве еще одного примера аутосомно-доминантного типа наследования рассмотрим наследование резус-фактора (Rh^+ -фактора). Около 85% населения земного шара являются резус-положительными, т. е. на поверхности их эритроцитов содержится Rh^+ -фактор, или Rh^+ -белок, названный так потому, что его впервые обнаружили у макак-резусов. Известно, что ген, контролирующий Rh^+ -фактор, является супергеном (группой из трех сцепленных генов C, D и E, ведущих себя как единое целое). Локализованы аллели этого гена на 1-й хромосоме. Белок Rh^+ -фактора является антигеном, т. е. если кровь с Rh^+ -фактором попадает в кровоток организма, его не содержащего, то в крови этого организма образуются антитела (анти- Rh^+), связывающие этот белок и попутно разрушающие несущие его эритроциты. В этом кроется опасность для детей резус-отрицательной (Rh^-) матери. Эта опасность обычно реализуется так: если в организме резус-отрицательной матери развивается резус-положительный плод от резус-положительного отца и если какое-то количество Rh^+ -эритроцитов плода попадает в кровеносную систему матери, то в организме матери могут возникнуть анти- Rh^+ -антитела. Антитела не оказывают вредного воздействия на организм матери, однако представляют угрозу резус-положительному плоду, так как они могут попасть через плаценту в его кровеносную систему, воздействовать на его Rh^+ -эритроциты и вызвать, таким образом, гемолиз — распад эритроцитов. Ребенок может родиться мертвым или с симптомами тяжелой гемолитической болезни, включающими глухоту и умственную отсталость. По всей видимости, главным фактором, определяющим образование антител, является антиген D Rh^+ -фактора.

Хотя около 15% женщины являются резус-отрицательными, вероятность резус-конфликта все же не очень велика. Среди, например, 850 000 детей, рождающихся ежегодно в Англии, число «резусных» составляет не больше 5000. Если учесть, что ситуация, когда мать имеет резус-отрицательный

фенотип, а е
примерно в 1
ность резус-
и резус-поло
Это объясняе
эритроцитов
честве, доста
препятствует
обычно не п
беременност
матерью и р
тери обычно
резус-отриц
сенсibiliz
образуются,
центарного
однако, ант
и попадают
ванием разн
гетерозигот
есть и таки
введение ре
причина от
если резус-
(т. е. получ
цательный
резус-поло
Задача 3
ребенок —
тельный. (с
ождается
1) Какое
положитель
2) Какое
и плодом?
Пояснен
уем то обс
нантным п
Обозначим
как Rh^- и
гомозигот
отриц. гет

фенотип, а ее плод — резус-положительный, складывается примерно в 10% беременностей, то оказывается, что вероятность резус-конфликта при резус-отрицательности матери и резус-положительности плода составляет всего около 6%. Это объясняется несколькими обстоятельствами. Попаданию эритроцитов плода через плаценту в кровотоки матери в количестве, достаточном, чтобы вызвать образование Rh^+ -антител, препятствует плацентарный барьер. Через него эритроциты обычно не проникают. Благодаря этому барьеру при первой беременности очень редко возникает резус-конфликт между матерью и ребенком. Кровь ребенка попадает в кровотоки матери обычно при родах. Поэтому только после первых родов резус-отрицательная мать может быть (а может и не быть) сенсibilизирована к Rh^+ -антигенам. Если антитела все же образуются, то они могут попасть в плод из-за отсутствия плацентарного барьера для самих антител. У некоторых женщин, однако, антитела не образуются, даже если Rh^+ -эритроциты и попадают в кровотоки. Это отчасти объясняется существованием разных резус-отрицательных генотипов (с частичной гетерозиготностью по «малым» генам C, D и E, среди которых есть и такие, которые дают фенотипы со слабой реакцией на введение резус-положительных антигенов). Есть и еще одна причина отсутствия резус-конфликта. Она состоит в том, что если резус-положительный отец гетерозиготен по Rh^+ -фактору (т. е. получил кроме резус-положительного еще и резус-отрицательный ген от одного из своих родителей), дети бывают резус-положительными лишь в 50% случаев.

Задача 3.1. В семье с резус-отрицательной матерью первый ребенок — резус-отрицательный, а второй — резус-положительный. Отец в этой семье резус-положительный. В семье ожидается третий ребенок.

- 1) Какова вероятность того, что третий ребенок будет резус-положительным?
- 2) Какова вероятность резус-конфликта между матерью и плодом?

Пояснение к решению задачи. Для решения этой задачи используем то обстоятельство, что резус-положительность является доминантным признаком, а резус-отрицательность — рецессивным. Обозначим доминантный ген как Rh^+ или A, а рецессивный как Rh^- или a. Резус-положительные люди могут быть как гомозиготными (AA), так и гетерозиготными (Aa), а резус-отрицательные — только гомозиготными (aa). В этой семье

отец является гетерозиготой, поскольку их первый ребенок родился резус-отрицательным, т. е. имел генотип aa . При таком генотипе ребенок должен был получить один a ген от матери, а второй a ген от отца, т. е. генотип отца Aa . Следует отметить, что рассмотренная ситуация встречается чаще, чем случай гомозиготности резус-положительного отца.

Зная генотипы родителей и определив генотипы их гамет, получим возможные генотипы детей от этого брака:

$$\begin{array}{l} P \quad aa \times Aa \\ G \quad (a) \quad (A) \quad (a) \\ F_1 \quad Aa \text{ и } aa \end{array}$$

$1Aa$ (резус-положительный) : $1aa$ (резус-отрицательный).

Таким образом, в этой семье с вероятностью 50% родится или резус-положительный гетерозиготный ребенок или резус-отрицательный гомозиготный. В последнем случае конфликта с матерью не будет. Прогноз же резус-конфликта в случае резус-положительного ребенка, как было показано выше, зависит от многих факторов и для каждой конкретной беременности непредсказуем. Можно лишь утверждать, что в среднем вероятность конфликта составляет около 6%.

Ответ. Вероятность рождения резус-положительного ребенка в этой семье составляет 50%. Прогноз же резус-конфликта может быть сделан только врачами на основании специальных анализов, в частности, определения титра Rh^+ -антител в организме матери.

Задача 3.2. Определите, в каком случае больше вероятность резус-конфликтной ситуации:

1) в брак вступает женщина с отрицательным резус-фактором и мужчина с положительным резус-фактором, у матери и отца которого кровь была резус-положительной;

2) в брак вступает женщина с отрицательным резус-фактором и мужчина с положительным резус-фактором, у матери которого кровь была резус-положительной, а у отца резус-отрицательной.

Задача 4. Болезнь Тэя-Сакса (ранняя форма идиотии, слепота и ранняя смертность) наследуется аутосомно-рецессивно. В семье здоровых родителей первый ребенок умер от этой болезни. Каков прогноз относительно здоровья второго ребенка?

Задача 5. Женщина имела двоюродного брата, больного галактоземией (аутосомно-рецессивное заболевание, проявляющееся в детстве). Имеется ли риск рождения больного ребенка у этой женщины?

Задача 6. Из жизни существующих наследственных заболеваний таких признаков. Ген, обуславливающий доминантно-положительную реакцию (И.П. Кару) гена каким-то образом по этому признаку один и тот же в трубочку, при 1) Определит 2) Решите Юноша и девушка тивать язык в ла. От этого бра язык трубочки

Задание 4.5

Задача 1.

мать имеет $O(I)$

Пояснение

$P(1\text{-й вариант})$

G

$F_1 \quad IAIO$ (гр

$P(2\text{-й вариант})$

G

$F_1 \quad IAIO$ (гр

Ответ. Возмо

$A(II)$ более вероя

Задача 2.

мать имеет $O(I)$

Пояснение

$P = IOIO \times IOIO$

$G \quad IO$

$F_1 \quad IAIO$ (гр

Ответ. Возмо

В этом случае

крови одного

Задача 6. Некоторые признаки человека вряд ли играют в его жизни существенную роль, однако, они хорошо иллюстрируют наследственную природу многих человеческих качеств. Один из таких признаков — способность языка свертываться в трубочку. Ген, обуславливающий этот признак, широко распространен и является доминантным по отношению к его рецессивной противоположности — неспособности языка свертываться в трубочку (И.П. Карузина, 1980). По-видимому, рецессивный аллель гена каким-то образом организует препятствие для этой моторной реакции. Определение количества людей, различающихся по этому признаку, в разных популяциях дало приблизительно один и тот же результат: людей, умеющих сворачивать язык в трубочку, приблизительно в 2 раза больше, чем не умеющих.

1) Определите эту пропорцию в вашей группе.

2) Решите следующую задачу (по И.П. Карузиной, 1980). Юноша и девушка вступили в брак. Жена была способна свертывать язык в трубочку, а у мужа эта способность отсутствовала. От этого брака родился ребенок, не способный свертывать язык трубочкой. Определите генотипы членов этой семьи.

Задание 4.5. Задачи на наследование групп крови.

Задача 1. Каковы могут быть группы крови у детей, если мать имеет 0(I) группу крови, а отец A(II)?

Пояснение к решению задачи 1.

$$P(1\text{-й вариант}) = I^0I^0 \times IA I^0$$

$$G \quad I^0 \quad IA, I^0$$

$$F_1 \quad IA I^0 \text{ (группа A(II)) и } I^0 I^0 \text{ (группа 0(I)).}$$

$$P(2\text{-й вариант}) = I^0I^0 \times IA IA$$

$$G \quad I^0 \quad IA$$

$$F_1 \quad IA I^0 \text{ (группа A(II)).}$$

Ответ. Возможные группы крови детей — 0(I) и A(II). В целом, группа A(II) более вероятна.

Задача 2. Каковы могут быть группы крови у детей, если мать имеет 0(I) группу крови, а отец AB(IV)?

Пояснение к решению задачи 2.

$$P = I^0I^0 \times IA IB$$

$$G \quad I^0 \quad IA, IB$$

$$F_1 \quad IA I^0 \text{ (группа A(II)) и } IB I^0 \text{ (группа B(III)).}$$

Ответ. Возможные группы крови детей — A(II) и B(III).

В этом случае дети будут иметь группу крови, не совпадающую с группой крови ни одного из родителей.

Задача 3. В семье родилось и выросло 10 детей. Два из них имеют группу крови $O(I)$, два $A(II)$, три — $B(III)$, три — $AB(IV)$. Какие группы крови имели их родители?

Задачи 4.1–4.3. В криминалистике известно, что группы крови могут свидетельствовать против родства ребенка и предполагаемого родителя (т. е. могут быть использованы для установления неродства между детьми и взрослыми). С другой стороны они мало помогают установлению родства между ребенком и предлагаемым родителем. Объясните, как эти положения иллюстрируются следующими примерами.

Задача 4.1. Приведите пример группы крови матери и ребенка, отцами которого теоретически могли быть мужчины с разными группами крови.

Задача 4.2. Мать имеет $A(II)$ группу крови, ребенок — $AB(IV)$. Какую группу крови не может иметь отец этого ребенка?

Задача 4.3. Дети имеют $O(I)$ и $AB(IV)$ группы крови. Одна пара родителей — $O(I)$ и $A(II)$, другая — $A(II)$ и $AB(IV)$. Какой паре родителей соответствует каждый из детей?

Задача 5. В семье трое детей со $A(II)$, $B(III)$ и $AB(IV)$ группами крови. Есть ли в семье приемный ребенок?

Задача 6. Какие возможны варианты по группам крови и резус-фактору у детей, если мать имеет группу крови $O(I)$ и является резус-отрицательной (Rh^-), а отец — группу крови $B(III)$ и резус-положителен (Rh^+) (его мать имела группу крови $O(I)$ и была резус-отрицательной (Rh^-)).

Задача 7. Известно, что приблизительно в 20% от всех случаев возможного образования антител у резус-отрицательной матери оно предотвращается защитным механизмом, связанным с взаимодействием разных групп крови. Этот механизм действует, например, если мать имеет $O(I)$ группу крови. Объясните, почему у резус-отрицательной матери с $O(I)$ группой крови вероятность образования антител уменьшается, если резус-положительный ребенок имеет $A(II)$ или $B(III)$ группы крови.

Задание 4.6. Другие задачи на наследование признаков с множественным аллелизмом.

Благодаря наглядности признака, наследование рыжих волос уже давно привлекает генетиков, занимающихся проблемой пигментации. Однако при анализе типа наследования этого цвета волос возникли вопросы, на которые не сразу нашлись ответы. В целом характер наследования рыжих волос удовлетворяет аутосомно-рецессивному типу. Действительно, по данным одного из исследований у 114 потомков 26 пар ры-

жих родителей 101 ребенок имел также рыжие волосы. Однако часть потомков (13 человек) имели другие цвета. В частности, 6 человек были блондинами.

Задача 1. Каковыми должны были быть потомки, если бы рыжий цвет передавался как простой рецессивный признак?

Приведенная статистика не может объясняться гетерозиготностью родителей и случаем доминирования гена «рыжести» над геном «блондинности»: слишком малое число блондинов оказалось среди потомков.

Результаты молекулярного анализа пролили свет на эту ситуацию. Оказалось, что в семьях с рыжим цветом волос встречается, по крайней мере, три аллеля этого гена: r_1 , r_2 и r_0 . Все они рецессивны по отношению к генам темных волос. Между собой они взаимодействуют по следующим правилам. r_1 и r_2 — корецессивны, но доминантны по отношению к аллелю r_0 , при этом r_2 обладает неполным доминированием*. r_0 — это «нуль»-мутация, при которой пигмент отсутствует. Обычными среди людей с рыжими волосами являются аллели r_1 и r_2 , а аллель r_0 встречается очень редко.

Задача 2. Рассмотрите брак двух гетерозиготных родителей с рыжими волосами для более частого случая, когда оба родителя имеют генотипы $r_1 r_2$. С каким цветом волос у них могут родиться дети? Затем рассмотрите случай (более редкий), когда один рыжеволосый родитель имеет генотип $r_1 r_2$, а другой $r_1 r_0$. Какой цвет волос может быть у детей в этом случае?

Примечание. Неполное доминирование для аллеля r_2 означает, что в гетерозиготных состояниях $r_2 r_0$ и $r_1 r_2$ его действие слабее, чем в гомозиготном состоянии $r_2 r_2$.

Задание 4.7. Определение пенетрантности наследственного заболевания.

Отосклероз является одной из наиболее частых причин нарушения слуха в юношеском, взрослом и пожилом возрасте. Анализ родословных многих больных с отосклерозом показал, что этот тип нарушения слуха носит семейный характер. Было предположено, что отосклероз наследуется по аутосомно-доминантному типу. Однако подсчет частоты встречаемости отосклероза у ближайших родственников больных (их родителей, бабушек и дедушек, а также их детей) показал, что она меньше, чем предсказывается для аутосомно-доминантного заболевания с полным проявлением патологического гена. Поэтому отосклероз относят к аутосомно-доминантному заболеванию с неполной пенетрантностью.

Задача 1. Определите пенетрантность отосклероза как отношение реально наблюдающегося числа больных родственных связей в семьях больных отосклерозом к числу носителей доминантного гена, вычисленному по закону Г. Менделя для 100% пенетрантности. Для расчета используйте табл. 4.5 (из В. Конигомарка и Р. Горлина, 1980). Данные были получены в результате обследования семей 150 больных отосклерозом.

1. Заполните недостающие графы табл. 4.5, отмеченные знаком вопроса.

2. Ответьте, какова же пенетрантность отосклероза.

Таблица 4.5

Пенетрантность гена отосклероза

Родственная связь с больным	Число больных	Число здоровых	Всего	Ожидаемое отношение больных и здоровых	Ожидаемое число больных	Степень проявления гена (%)
Родители	64	228	292	?	?	?
Родители родителей	44	361	405	1 : 4	101	?
Дети	7	19	26	?	?	?
Родные братья и сестры, исключая больного	75	250	325	?	?	?
Всего	190	858	1048		422	?

Задача 2. Обследования монозиготных (однояйцевых) близнецов часто выявляли отосклероз сразу у обоих близнецов.

1. Принимая во внимание значение пенетрантности отосклероза, полученное при решении 1-й задачи, назовите процент случаев, когда больными оказывались оба близнеца.

2. Какова вероятность развития отосклероза у детей монозиготных близнецов, если клинические проявления отосклероза наблюдались только у одного из них?

СЛОЖИВ
ВЗАИМ
НЕАЛЛ

1. Непрерыв
2. Типы взаи
3. Роль гено

Цель заня
ков человека
их формирова
генотип.

Мотиваци
ных признаков
способности,
ставление о г
в их проявле
коррекционн
ственной пре
признаков.

Форма раб
преподавате

Порядок

- ♦ изучит
- ♦ ратура
- ♦ 2002,
- ♦ послед
- ♦ оформ

Содержа

- ♦ сбор д
- ♦ перед
- ♦ реше
- ♦ насле

Содержа

- ♦ назва
- ♦ пог

Практическое занятие 5

СЛОЖНЫЕ ПРИЗНАКИ КАК СИСТЕМА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕСКОЛЬКИХ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ И ФАКТОРОВ СРЕДЫ

1. Непрерывные (количественные) признаки
2. Типы взаимодействия неаллельных генов при формировании сложных признаков
3. Роль генотипа и среды в изменчивости признаков

Цель занятия: изучить природу количественных признаков человека и типы взаимодействия генов, обеспечивающих их формирование; изучить разные типы влияний среды на генотип.

Мотивация: иметь представление о происхождении сложных признаков человека, таких, как, например, когнитивные способности, поведенческие реакции и интеллект, иметь представление о генетической структуре таких признаков и о роли в их проявлении генотип-средовых взаимодействий, в ходе коррекционного процесса уметь учитывать фактор наследственной предопределенности различных составляющих таких признаков.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 5; И.В. Равич-Щербо и др., 2004, гл. VI и XVI; последовательно выполнить все задания);
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ сбор данных по поводу некоторых признаков человека, передающихся по наследству;
- ♦ решение задач по полигенному («неменделевскому») наследованию.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ выполнение заданий.

1. НЕПРЕРЫВНЫЕ (КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ) ПРИЗНАКИ

На предыдущем занятии рассматривались признаки, контролируемые одним геном (разными аллелями этого гена). Такие признаки проявляют себя дискретно, т. е. встречаются только в нескольких альтернативных формах (или такой, или другой). Их тип наследования назывался моногенным или «менделевским». Сейчас, однако, ясно, что существуют наследственные признаки и заболевания, прямо не подчиняющиеся законам Менделя. Это, например, те же моногенные признаки, но сцепленные с полом (их тип наследования будет разобран в следующей работе). К числу «неменделевских» признаков относится и другая большая группа признаков — так называемые сложные признаки. Это, к примеру, когнитивные способности и поведенческие реакции человека. Большинство из них требует участия многих генов, а сами признаки являются результатом взаимодействия многих биохимических и физиологических реакций. Для избежания путаницы разные гены в отличие от аллелей одного и того же гена называют *неаллельными генами*. Полигенные признаки, как правило, не являются дискретными. Они меняются плавно, создавая непрерывное множество разных вариантов. Это особенно очевидно для такого признака, как, например, интеллект человека. Классификация вариантов непрерывно меняющихся признаков возможна только на основе количественных измерений, и поэтому полигенные признаки называют еще и количественными. В большинстве случаев такие признаки имеют один наиболее часто встречающийся вариант, а слева и справа от него (по оси изменения признака) располагаются признаки, встречающиеся все с меньшей и меньшей частотой. В целом кривая изменения признака имеет колоколообразный вид и носит названия кривой нормального распределения (см. ниже). Характер кривой объясняет, почему сложные признаки называют непрерывными или континуальными.

Для количественных признаков трудно провести четкую границу между нормой и патологией. Примером может служить способность человека к чтению, которую в настоящее время относят к наследуемым признакам. Все люди делают разное количество ошибок при чтении и имеют разную скорость чтения (рис. 5.1, А). Цель педагогического процесса — развить у людей эту способность. Однако оказывается, что часть учеников так и не научается бегло читать. Такие случаи относят к патологии



Рис.

Результаты д
детей с диа
с диагнозом
тестировани

и называют д
можно расце
ницы для ра
не существу
Изучение
законов Ме
существенно
значимость
включенной
действия м
действи

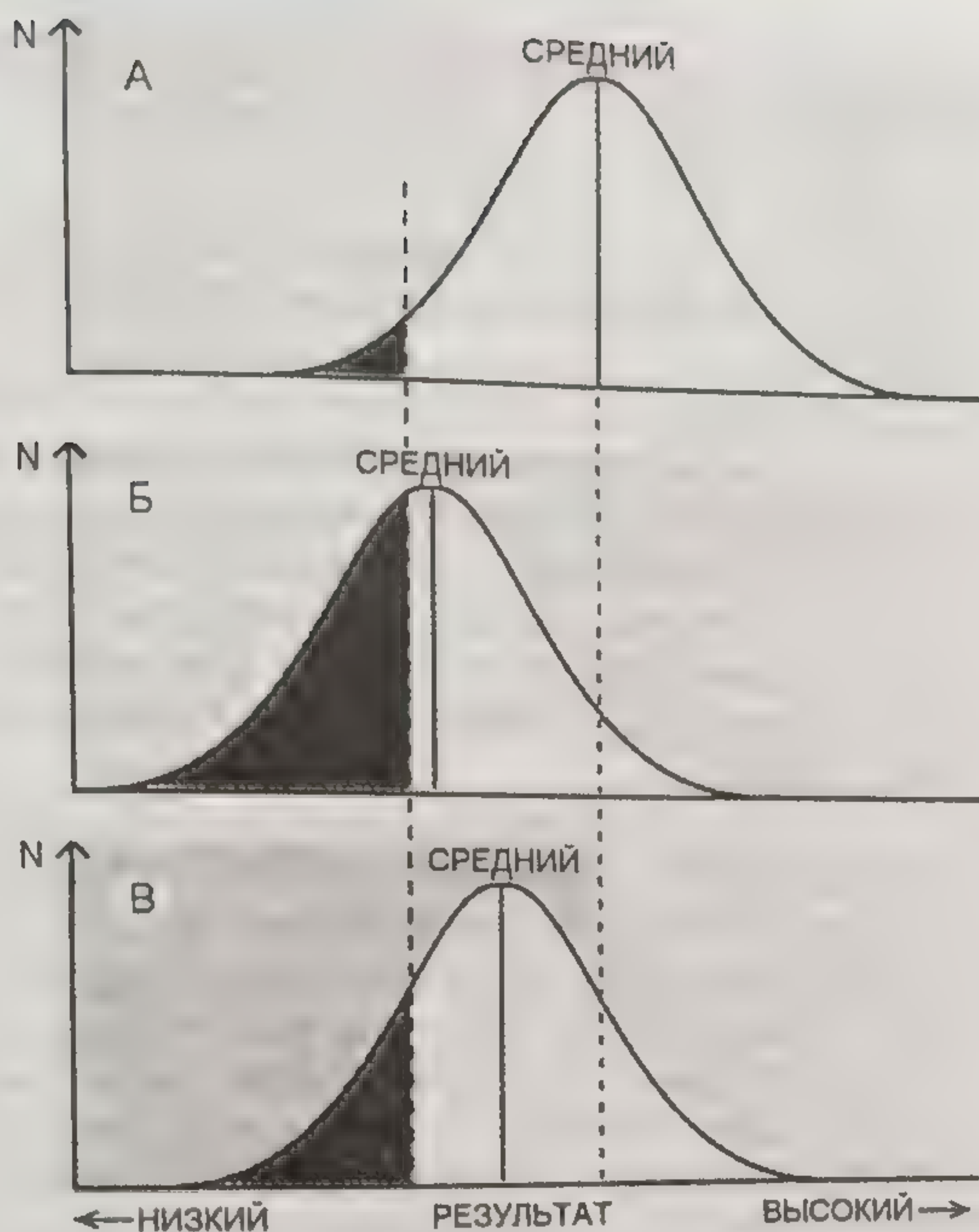


Рис. 5.1. Результаты тестирования детей по чтению (по Пломину и ДеФризу, 1998).

Результаты для общей группы детей (А), для монозиготных близнецов детей с диагнозом дислексия (Б), для дизиготных близнецов детей с диагнозом дислексия (В); N — число детей с данным результатом тестирования; темная зона — случаи, которые отнесены к дислексии

и называют дислексией. Какое число ошибок при чтении уже можно расценивать как дислексию? По-видимому, четкой границы для разделения нормы и патологии в этом случае просто не существует, и их разделение проводится весьма условно.

Изучение «неменделевских» признаков, не опровергло законов Менделя, хотя характер их наследования оказался существенно более сложным. Законы Менделя сохраняют свою значимость при наследовании каждого отдельно взятого гена, включенного в полигенную систему. Вместе с тем результат действия многих генов существенно зависит от типов взаимодействия между генами.

2. ТИПЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НЕАЛЛЕЛЬНЫХ ГЕНОВ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СЛОЖНЫХ ПРИЗНАКОВ

В классической генетике наиболее детально изучены три типа взаимодействия неаллельных генов: комплементарность, полимерия и эпистаз.

Комплементарность — это такое взаимодействие неаллельных генов, при котором они взаимно дополняют друг друга. Разное сочетание доминантных и рецессивных аллелей в их парах изменяет фенотипическое проявление признака, однако нормальный признак при этом развивается только в тех случаях, когда в генотипе присутствуют нормальные аллели всех генов (как правило, доминантные аллели всех взаимодействующих генов).

В качестве примера комплементарности генов можно привести их взаимодействие при формировании нормального слуха. Каждая из пар генов, формирующих систему слуха, может быть в организме представлена доминантными и рецессивными аллелями. В большинстве случаев мутантные аллели — рецессивные. Нормальный слух развивается только в том случае, если для каждого гена имеется хотя бы один проявляющий себя нормальный аллель, т. е. в паре генов присутствует хотя бы один доминантный. Поясним это на примере двух взаимодействующих неаллельных генов — А и В. Людям с нормальным слухом присущи генотипы — ААВВ, АаВВ, ААВb, АаВb, а наследственные нарушения слуха характеризуются генотипами — ааВВ, ааВb, ААbb, Аabb и aabb.

Полимерия — это взаимодействие нескольких пар неаллельных генов, обладающих одинаковым действием. Полимерные гены, как правило, обозначаются одинаковыми буквами, чтобы подчеркнуть однонаправленность их действия, но разными нижними символами, чтобы подчеркнуть их неаллельность. Например, в генотипе человека в разных хромосомах имеется 4 гена, отвечающих за окраску кожных покровов. В генотипе все они представлены парами. В итоге, всевозможные генотипы отличаются числом доминантных и рецессивных аллелей этого гена от $A_1A_1A_2A_2A_3A_3A_4A_4$ до $a_1a_1a_2a_2a_3a_3a_4a_4$ через многие промежуточные формы, такие, например, как $A_1a_1A_2A_2A_3A_3A_4A_4$, $A_1a_1A_2a_2A_3A_3A_4A_4$, $A_1a_1A_2a_2A_3a_3A_4a_4$, $a_1a_1A_2a_2A_3a_3A_4a_4$ и другие. Из-за многочисленности вариантов генотипов такие признаки выглядят непрерывными. Разо-

братся с наследованием таких признаков помогает тот факт, что для полимерных генов характерно суммирование эффектов каждой аллельной пары и неполное доминирование внутри каждой аллельной пары. Это позволяет при оценке признаков определять только количественное соотношение доминантных и рецессивных аллелей: чем больше доминантных аллелей в полимерном гене, тем более выраженным оказывается признак. Для цвета кожи общее число доминантных аллелей колеблется от 8 (у африканских негров) до 0 (минимальная окраска у европейцев). Число индивидуумов со средним количеством доминантных генов в популяции максимально. По полимерному типу наследуется не только цвет кожи человека, но рост и другие количественные признаки человека.

Эпистаз — это такой тип взаимодействия неаллельных генов, при котором одна пара аллелей подавляет (ингибирует) действие другой пары. Эпистаз бывает *доминантным* и *рецессивным*. Например, при рецессивном эпистазе ингибирующий ген должен находиться в рецессивном гомозиготном состоянии aa , чтобы не дать возможности проявиться другому гену. Этот тип взаимодействия очень характерен для регуляции генов, принимающих участие в развитии организма.

Один из таких эпистатирующих генов обнаружен в системе групповых генов крови. Для системы крови АВ0 был обнаружен рецессивный *ген-ингибитор*. Он является неаллельным геном по отношению к основному гену I , но способен влиять на его активность. Отвечающий за формирование группы крови ген I обеспечивает синтез антигенов A или B . Рецессивный ген-модификатор в гомозиготном состоянии подавляет активность гена I и, соответственно, экспрессию антигенов A и B на поверхности эритроцитов. Подавляющий ген-ингибитор называют еще *геном-супрессором* или *модификатором*. Например, человек с $B(III)$ группой крови должен иметь на поверхности эритроцитов антиген B , но ген-ингибитор в рецессивном гомозиготном состоянии hh подавляет действие аллеля B , и соответствующие антигены не образуются, что фенотипически проявляется как группа крови $O(I)$. Доминантные гомозиготы HH , как и гетерозиготы Hh , такого действия не оказывают.

Следствием действия гена-ингибитора является нетипичное наследование групп крови в семье, родословная которой приведена на рис. 5.2. Такие семьи описаны в Индии под названием «бомбейского феномена». Бомбейский феномен встречается среди индусов с частотой $1 : 13\,000$. В приведенной родословной обращает на себя внимание семья, в которой у отца имелась группа

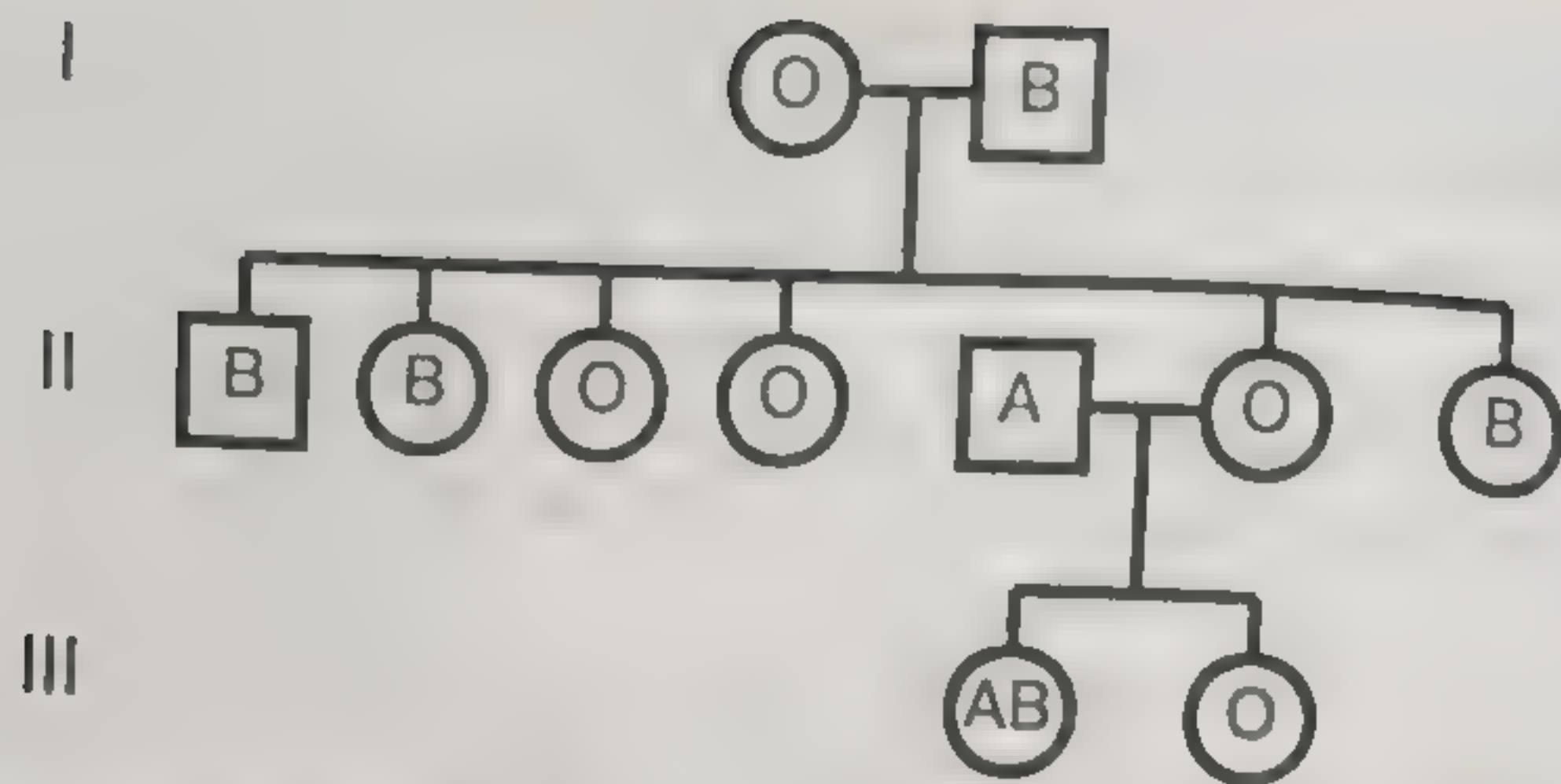


Рис. 5.2. Родословная семьи с «бомбейским феноменом»
(по В.Н. Ярыгину и др., 1997)

крови A(II), у матери — O(I), а у их детей — AB(IV) и O(I). Чтобы ребенок в этой семье имел группу крови AB, мать должна иметь группу крови B, но никак ни O. Модификация группы крови B в O произошла у матери под влиянием рецессивного аллеля гена h , имеющегося у нее в гомозиготном состоянии hh . Ген-ингибитор H наследуется независимо от генов, определяющих группы крови ABO, и частота его рецессивных гомозигот очень низка.

Итак, сложные признаки у человека представляет собой результат многих генетических влияний. Это и доминирование в пределах каждого гена, и суммирование эффектов разных полимерных генов, и другие более сложные взаимодействия между разными генами в пределах определенной генной системы, определяющей этот признак.

3. РОЛЬ ГЕНОТИПА И СРЕДЫ В ИЗМЕНЧИВОСТИ ПРИЗНАКОВ

Роль среды в формировании нормальных и патологических признаков. Генетические исследования очень часто указывают на роль средовых факторов в формировании признаков. Наглядным примером служат психологические и интеллектуальные различия между людьми. Сейчас уже никто не противопоставляет, как это было раньше, гены и среду. В понятие «среда» генетики включают самые разные средовые воздействия — физические и физиологические факторы, условия во время беременности, родов, психологические и педагогические условия развития детей, семейная среда и др.

Основным методом оценки относительной роли генотипа и среды в формировании признаков остается близнецовый метод и метод приемных детей. Исследования с помощью этих методов позволяют не только определить, влияет ли среда на формирование признака, но и указать, какая среда — семейная или индивидуальная — существенна для развития признака. Иногда такие исследования позволяют оценить и генно-средовые эффекты, а именно то, в какой степени генотип индивидуума сам определяет среду своего обитания.

Одним из методических приемов определения относительной значимости для признака генотипа или среды является подсчет коэффициента наследуемости H . Для этого проводят сопоставление признаков внутри групп моно- и дизиготных близнецов, которые имеют, соответственно, 100 и 50% (в среднем) общих генов. Различий по фактору влияния среды между этими группами нет, поскольку те и другие растут вместе. Другими словами, чем больше роль генотипа в формировании признака, тем выше сходство монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными (см. рис. 5.1, А—В). При сопоставлении моно- и дизиготных близнецов вначале определяют коэффициент конкордантности K — долю близнецовых пар, в которых изучаемый признак появляется у обоих партнеров: КМБ — для монозиготных близнецов и КДБ — для дизиготных.

$$K(\%) = (A/n) \times 100,$$

где A — число пар, у которых признак встречается у обоих близнецов одной группы, а n — общее число обследованных близнецов в группе.

Для коэффициента наследуемости H используют различные формулы, например:

$$H = (КМБ - КДБ) / (1 - КДБ).$$

В зависимости от величины H судят о влиянии генетических и средовых факторов. Если H близко к 0, то признак обусловлен только факторами среды, если H находится в диапазоне между 0,4—0,7, то признак имеет генетическую предрасположенность, но для его развития нужны также и факторы среды, если H находится в диапазоне между 0,7 и 1, то наследственные факторы играют доминирующую роль.

Болезни, в развитии которых большая роль принадлежит факторам среды, называют мультифакториальными, если к ним имеется еще и наследственная предрасположенность. Дадим им краткую характеристику.

Характеристика мультифакториальных болезней. Сами по себе неблагоприятные условия среды вне зависимости от гене-

гического фона не способны вызвать появление мультифакториальных заболеваний. Часто их еще называют болезнями с наследственной предрасположенностью. К мультифакториальным заболеваниям относятся такие широко распространенные болезни, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, язвенная болезнь, бронхиальная астма, морфологические аномалии, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, шизофрения и другие. В целом в эту группу болезней попадает более 90% всех случаев наследственных болезней. Эти болезни характеризуются высокой частотой в популяции. С возрастом частота таких заболеваний возрастает. Так, сахарным диабетом болеют около 5% людей, аллергическими заболеваниями — более 10% и т. п. К часто встречающимся мультифакториальным патологиям относятся морфологические пороки развития. Спинно-мозговая грыжа встречается с частотой 1 : 1000, косопланность — 5 : 1000, врожденный вывих бедра — 2—5 : 1000, расщелины губы и неба — 1—2 : 1000.

Схематически связь генетических факторов и факторов среды в развитии мультифакториальных заболеваний показана на рис. 5.3. Комментарии к этому рисунку взяты из статьи В.П. Пузырева «Геномные исследования и болезни человека» в Соросовском образовательном журнале: 1996, № 5. Для рис. 5.3, А использована схема Г. Харриса. Область, ограниченная внешней окружностью, — это популяция в целом. Площадь внутреннего круга — это те индивидуумы данной популяции, которые генетически предрасположены к мультифакториальной болезни определенного типа. Область, заключенная между двумя радиусами большой окружности, соответствует той части популяции, которая подвергается воздействию факторов среды, провоцирующих конкретное заболевание. Все остальное — это та часть популяции, которая не подвергается воздействию этих факторов. Схема показывает, что заболевание развивается у небольшой части популяции, а именно, у тех индивидуумов, у которых генетическое предрасположение сочетается с воздействием неблагоприятных условий среды.

Иногда, но достаточно редко, наследственная предрасположенность обусловлена мутацией одного гена, и на ее проявление влияют определенные внешние факторы. К таким случаям, например, относятся патологические реакции на действие каких-то лекарственных препаратов или компонентов пищи. Например, у некоторых людей шоколад или сыр провоцируют мигрень. Бронхиальную астму может вызывать пыльца тех или иных растений. В основе такой реакции лежит наследственная

недостаточность
критичной тол
занных с этим
предрасположе
генов, поэтому
вносить разны
вается то обсто
альных болез
нее» других (п
от остальных
оказывать сил

А

Б

Мультиф
наследов

Рис. 5.3. О
факторов

недостаточность определенных ферментов, которая становится критичной только при попадании в организм факторов, связанных с этими ферментами. Чаще болезни с наследственным предрасположением связаны с действием не одного, а многих генов, поэтому их называют также *полигенными*. Гены могут вносить разный вклад в заболевание. На рис. 5.3, Б подчеркивается то обстоятельство, что при некоторых мультифакториальных болезнях один или несколько генов являются «главнее» других (по Ф. Фогелю и А. Мотульски, 1990). Их отличие от остальных «неглавных» генов состоит в том, что они могут оказывать сильный эффект и в отсутствии последних. Сово-

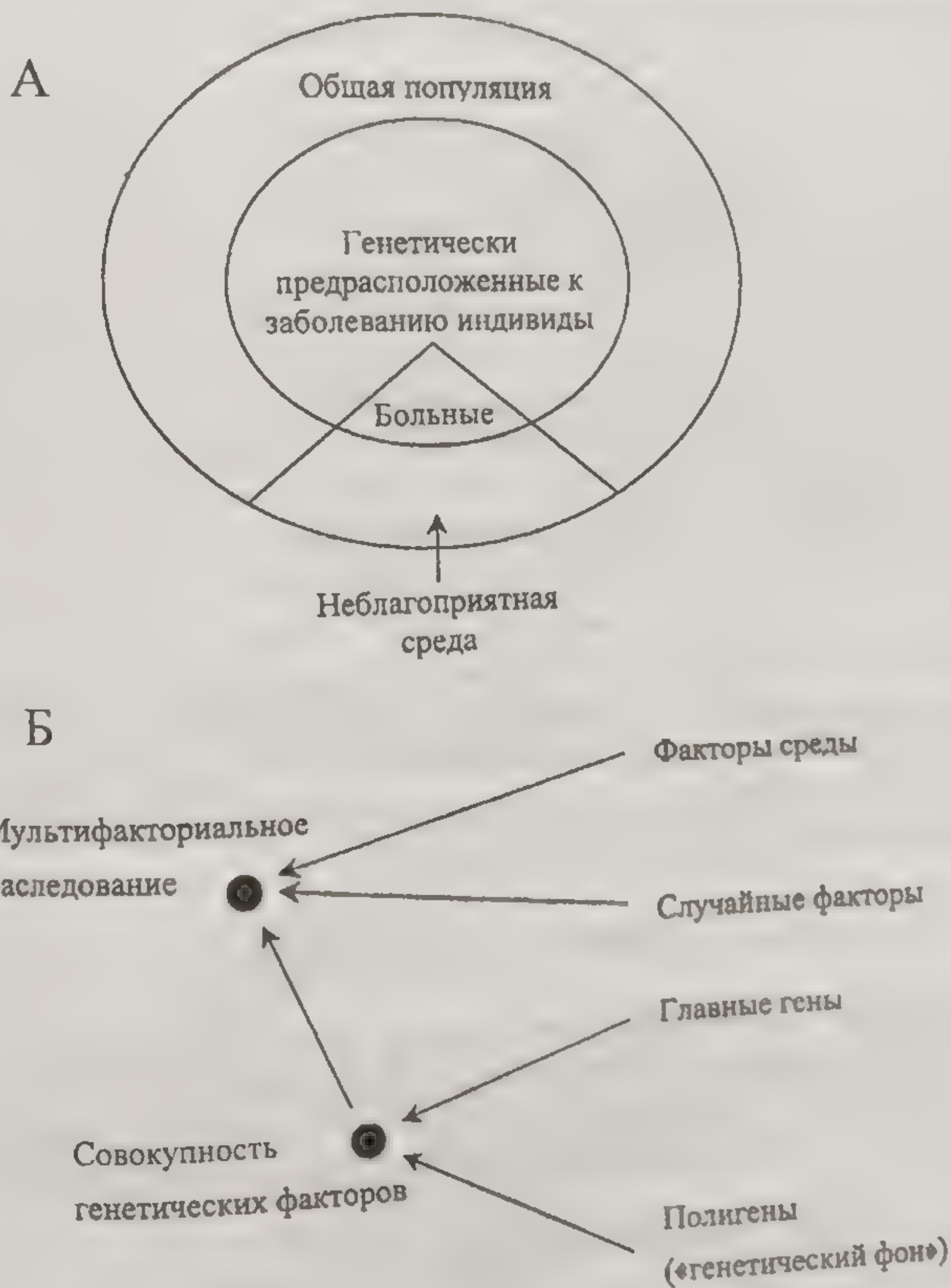


Рис. 5.3. Общие представления о соотносительной роли генетических факторов и среды в развитии мультифакториальных заболеваний

купность всех «неглавных» генов, отвечающих за заболевание, образует «генетический фон». Каждый «неглавный» ген сам по себе (по отдельности от остальных) способен влиять на признак только в слабой степени. Но эффект оказывается значительно более сильным, если такие гены оказываются сцепленными. По-видимому, генетический фон полигенов может модифицировать экспрессию главных генов и переводить ее в состояние, вызывающее патологию. Индивидуальный риск заболеть данной болезнью и характер ее протекания, таким образом, определяется комбинацией аллелей в локусах главных генов и полигенов. Помимо генетического фона на главные гены могут влиять и неблагоприятные факторы среды.

Выяснить тип наследования для мультифакториальных заболеваний оказалось значительно более трудной задачей, чем для «чисто менделевских» болезней. Медицинская генетика ближайшего будущего, видимо, будет нацелена в первую очередь на этот тип наследственных заболеваний. В настоящее же время генетический прогноз для мультифакториальных патологий делается на основании закономерностей, выведенных на практике. Обнаружено, что сильная близорукость имеет 10—15% риск для детей индивидуума и его sibсов. Эпилепсия имеет 3—12% риск для sibсов и т. п. Эмпирические оценки показывают (см. табл. 12.1), что для мультифакториальных болезней частота возникновения болезни у родственников пробанда, связанных с ним первой степенью родства (у его детей или же у его братьев и сестер), может быть в 3—15 раз выше, чем в популяции в целом. Особенно высоким оказывается риск для ближайших родственников таких больных, у которых нездоровым был и один из родителей. Для родственников следующих степеней родства (для племянников пробанда и т. п.) величина риска очень быстро падает.

Практическая работа

Задание 5.1. Построение кривой изменчивости количественных признаков у человека (по И.П. Карузиной, 1980).

Результаты измерения роста 120 студентов мужского пола выглядят на первый взгляд беспорядочным набором цифр.

Рост студентов-мужчин (в см).

178, 164, 167, 180, 164, 174, 163, 170, 171, 187, 170, 167, 179, 171, 173,

167, 170, 173, 172, 169, 164, 169, 170, 167, 169, 176, 171,
 181, 168, 174,
 175, 183, 181, 183, 182, 166, 173, 175, 171, 177, 172, 166,
 172, 178, 175,
 172, 175, 164, 163, 176, 175, 164, 172, 170, 176, 181, 172,
 175, 174, 190,
 172, 174, 175, 154, 169, 159, 162, 170, 166, 165, 174, 166,
 176, 172, 170,
 174, 174, 167, 165, 171, 173, 169, 176, 176, 171, 173, 176,
 184, 165, 166,
 161, 189, 170, 172, 173, 176, 171, 185, 166, 156, 158, 169,
 160, 178, 174,
 166, 166, 165, 179, 166, 179, 186, 170, 183, 182, 175, 178,
 174, 177, 177.

Постройте для этой выборки гистограмму данных. Распределите цифры по порядку, вначале распределив их по классам. В каждый класс включите значения с интервалом в 5 см, например, 194—190 см; 189—185 см и т. д. Включите каждое измеренное значение в один из 9 классов и подсчитайте общее число вариантов, вошедших в каждый класс. Вычислите, какой процент от общего числа данных имеет каждый класс, т. е. какова частота каждого значения роста. Отметьте на оси X положение всех 9 классов, а на оси Y значения % (от 0 до 100%). Нанесите частоты на график в виде точек. Соедините точки линиями.

Ответьте на вопросы.

1. С одинаковой ли частотой встречаются люди разного роста в популяции?
2. Какого вида кривую распределения по росту вы получили?
3. Как называются признаки у человека, распределенные в популяции таким образом?

Задание 5.2. Построение генетической модели распределения людей по росту.

Рост человека — это признак, относящийся к классу полимерных. Он формируется за счет нескольких пар одинаковых генов (генов роста). Рост оказывается тем большим, чем большее число доминантных аллелей этого гена содержится в генотипе. При этом даже не важно, какому из генов принадлежит этот доминантный аллель. Упростив задачу, напишите генотипы для случая, когда рост определяется двумя парами генов.

Ответьте на вопросы.

1. Каково максимальное число доминантных аллелей может быть в таком генотипе? Каково минимальное?
2. Какой генотип имеет человек самого большого роста, самого маленького?
3. Каков генотип человека среднего роста?
4. Каковы генотип людей выше и ниже среднего роста?
5. Чтобы определить пропорцию этих генотипов в популяции, определите, каковым будет соотношение детей разного роста в браке родителей, имеющих средний рост, применив законы Менделя для дигибридного скрещивания? Выразите данные в процентах и постройте гистограмму. Какие дети будут встречаться в семье чаще? Могут ли у родителей родиться близнецы, один из которых очень низкий, а другой — очень высокий?

Задание 5.3. Полимерия при наследовании цвета глаз.

С рассмотрения наследования цвета глаз обычно начинается изучение генетики. Как правило, картина наследования при этом сильно упрощается и сводится к двухцветному случаю: глаза либо карие (доминантные генотипы) либо голубые (рецессивный генотип). Однако в реальности оттенки радужки глаза — это непрерывный спектр цветов от голубого до темно карего через промежуточные цвета, какими являются, по крайней мере, серый, зелено-рыжий и светло-карий. Упрощенной модели не очень соответствует и тот факт, что у голубоглазых родителей могут рождаться (хотя и редко) дети с более темными глазами. Все это объясняется тем, что цвет глаз, как и другие виды пигментации, реально является достаточно сложным полигенным признаком, зависящим от количества меланина в клетках радужки.

Наипростейшая модель, объясняющая наследование разного количества меланина в клетках и, соответственно, широкий спектр окрасок глаза, это наличие нескольких копий одного гена, имеющего отношение к пигментации, т. е. полимерия одной аллельной пары.

Рассмотрите наследование цвета глаз, предполагая, что таких копий у человека — две. Доминантный аллель гена определяет темную окраску, рецессивный — светлую, чем больше доминантных аллелей гена в генотипе, тем более выраженным оказывается признак. Генотип голубых глаз — $aaaa$, серых — $Aaaa$, зелено-рыжих — $AAaa$, светлокарих — $AAAa$, темнокарих — $AAAA$. Покажите, что цвет глаз детей при таком наследовании может быть и темнее и светлее, чем у родителей.

Вопрос 1. Каковы
родителей — с
Вопрос 2. Каков
тель имеет сер

Задание 5.
знаков у чело
Задача. В
приведены два
способность о

1. Установ
2. Определ
знакам.

Некот

Номер ребенка
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16

Задани
признако
Воспол
циент на
заболева
близнецо
таблицы

Вопрос 1. Какие глаза могут быть у детей, если глаза обоих родителей — серые?

Вопрос 2. Какие глаза могут быть у детей, если один родитель имеет серые глаза, а второй — зелено-рыжие?

Задание 5.4. Сравнение дискретных и непрерывных признаков у человека (по А.П. Пехову, 1994).

Задача. В семье N родились и выросли 16 детей. В табл. 5.1 приведены два признака этих детей, когда они стали взрослыми — способность ощущать вкус фенилтиокарбомида (ФТК) и рост.

1. Установите характер наследования этих признаков.
2. Определите возможные генотипы родителей по этим признакам.

Таблица 5.1

Некоторые признаки, характерные для семьи N

Номер ребенка	Способность ощущать вкус ФТК	Рост, см
1	+	170
2	—	160
3	+	150
4	+	170
5	+	180
6	+	170
7	—	190
8	—	180
9	+	180
10	+	160
11	+	180
12	+	170
13	—	160
14	+	170
15	+	170
16	+	165

Задание 5.5. Определение наследуемости (H) некоторых признаков человека по близнецовой конкордантности.

Воспользовавшись формулой на с. 125, определите коэффициент наследуемости для мультифакторальных признаков и заболеваний, для которых в табл. 5.2 приведены результаты близнецовых исследований. Заполните два последних столбца таблицы. Сравните значения коэффициента наследуемости для

разных признаков и заболеваний. Какие выводы относительно роли наследственности в их формировании вы можете сделать, исходя из этих расчетов?

Рассмотрите рис. 5.1. Объясните, какие из результатов тестирования свидетельствуют о наследуемости дислексии.

Таблица 5.2

Внутрипарное сходство для ряда признаков у моно- и дизиготных близнецов в величинах конкордантности (в %)

Признак	КМБ	КДБ	КМБ-КДБ	Н
Группа крови	100	40		
Цвет глаз	99	28		
Форма губ	100	65		
Папиллярные линии	92	40		
Мимика	79	32		
IQ (тест Векслера)	88	42		
Неуспешность в чтении	78	56		
Неуспешность в освоении письма	82	58		
Пространственные представления	65	41		
Математические способности	78	59		
Память	52	36		
Креативность	61	50		
Сахарный диабет	60	20		
Шизофрения	67	12		
Маниакально-депрессивный психоз	73	15		
Аутизм	91	10		
Гиперактивность	86	25		
Тремор	87	25		
Косолапость	46	18		
Врожденный вывих бедра	41	3		
Воспаление среднего уха	30	10		

Задание 5.6. Роль наследственности и среды в формировании леворукости.

В настоящее время считается, что число людей, пишущих левой рукой, в большинстве популяций составляет около 10%. Происхождение леворукости связывают с действием трех групп факторов: генетических, средовых (в том числе культурных)

и патологических. При построении чисто генетической модели учитывается тот факт, что при сочетаниях родителей правый/правый, правый/левый и левый/левый праворукими рождается приблизительно 90, 80 и 50% детей, соответственно. Вначале было предположено, что наследование этого признака удовлетворяет законам Менделя для одного гена, имеющего два аллеля: R-доминантный (определяет праворукость) и r-рецессивный (определяет леворукость).

Вопрос 1. Какие генотипы по этой модели могут иметь правши и левши?

Вопрос 2. Каким статистическим данным, приведенным выше, не удовлетворяет эта модель?

Более сложная генетическая модель предполагает, что право-леворукость является результатом действия двух генов, т. е. модель является полигенной. Авторы этой модели Леви и Нагилаки предполагают, что один ген, имеющий два аллеля, определяет полушарие, которое контролирует руку (а также и речь). Его доминантный аллель L определяет доминирование по речи и руке левого полушария, а рецессивный аллель l — правого. Второй ген (также с двумя аллелями) определяет то, какой рукой будет управлять речевое полушарие — на своей стороне (ипсилатерально) или на противоположной (контралатерально). Контралатеральный контроль определяется доминантным аллелем C этого гена, а ипсилатеральный — рецессивным аллелем c. Другими словами, люди с аллелем c, возможно, не имеют перекреста пирамидного тракта при организации моторного контроля.

Вопрос 3. Какие генотипы по этой модели могут иметь правши и левши?

Вопрос 4. Удовлетворяет ли эта модель приведенным выше статистическим данным для двух леворуких родителей?

Эта модель также была подвергнута критике по двум причинам. Во-первых, из-за недостаточной обоснованности отсутствия перекреста пирамидного тракта у леворуких детей. Во-вторых, из-за трудностей включения в эту модель влияний среды. При этом известно, что такие влияния не только имеют место, но и достаточно часты. Левшество иногда зависит от обстоятельств беременности и родов. Многих левшей можно переучить при обучении письму, праворукости мальчиков также способствуют инструменты по труду, исторически изготавливаемые под правшей.

Одна из наиболее адекватных моделей, включающая генотип-средовые взаимодействия, предложена известным англий-

ским психологом М. Аннет. По ее мнению большинство людей имеют доминантный ген «правостороннего сдвига» — rs^+ . При наличии такого гена человек предрасположен стать правой с локализацией центра речи в левом полушарии, а если у него генотип $rs^- rs^-$, то он может стать как левшой, так и правой, в зависимости от обстоятельств (т. е. под влиянием эпигенетических факторов). Таким образом при рецессивном генотипе пропорции правой и левой могут варьировать.

Вопрос 5. Какие генотипы по модели М. Аннет могут иметь правши и левши? Удовлетворяет ли эта модель приведенным выше статистическим данным для пары родителей левый/левый? Для родительской пары правый/левый? При каких предположениях?

Интересно, что, по мнению М. Аннет, влияние гена «правостороннего сдвига» распространяется не только на «рукость», но и на общее доминирование того или другого полушария мозга, при этом по «рукости» можно судить о характере доминирования. По ее представлению, наличие доминантного аллеля (на поведенческом уровне — слабость левой руки) должно несколько ущемлять функцию правого полушария (например, пространственные способности). Гомозиготы по рецессивному гену, наоборот, образуют группу риска в отношении развития речевых навыков, в частности, фонологического кодирования. Теория М. Аннет получила широкую известность и в настоящее время подвергается проверке. Для понимания выводов из этой теории, изучите табл. 5.3 и дополните ее, вставив прогнозируемые эффекты гена «правостороннего сдвига» на когнитивные способности в терминах «отсутствует», «умеренная», «сильная».

Таблица 5.3

Некоторые особенности доминирования руки и полушарий в рамках гипотезы «правостороннего сдвига» (по И.В. Равич-Щербо и др., 2004)

Анализируемое свойство	I	II	III
Генотип	$rs^- rs^-$	$rs^+ rs^-$	$rs^+ rs^+$
Преимущество левого полушария	Отсутствует	Умеренное	Сильное
Дефицит правого полушария	Отсутствует	Умеренный	Сильный
Доминирование правой руки	Отсутствует	Умеренное	Сильное
Вероятность нарушения фонологических способностей			
Вероятность нарушения зрительно-пространственных способностей			

1. Наследование
2. Признаки

Цель занятия
и особенности
ных с полом.
Мотивация
ков человека
проявляются
Форма работы
преподавателя
Порядок
♦ изучение
тературы
А.Г. М.
2002,
♦ послед
♦ оформ
Содержание
♦ решен
на пол
Содержание
♦ назва
♦ номер
♦ реше

Практическое занятие 6

ГЕНЕТИКА ПОЛА

1. Наследование, сцепленное с полом
2. Признаки, контролируемые и ограниченные полом

Цель занятия: изучить строение половых хромосом и особенности наследования моногенных признаков, сцепленных с полом.

Мотивация: иметь представление о происхождении признаков человека, уметь объяснить, почему некоторые признаки проявляются только у индивидуумов одного из полов.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. IV и В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 5);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ решение задач по наследованию генов, локализованных на половых хромосомах.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ решение задач.

1. НАСЛЕДОВАНИЕ, СЦЕПЛЕННОЕ С ПОЛОМ

Хорошо известно, что у женщины в генотипе 22 пары аутосом и две одинаковые половые хромосомы XX, а у мужчин 22 пары аутосом и две неодинаковые половые хромосомы X и Y. В процессе мейоза каждая из пары половых хромосом уходит в одну из гамет. У женщины в гаметы попадает 22 аутосомы и одна X-хромосома (все гаметы будут одинаковыми и поэтому женский пол называют гомогаметным). У мужчин образуется два типа гамет $22 + X$ и $22 + Y$, поэтому мужской пол называют гетерогаметным. Пол будущего ребенка определяется сочетанием половых хромосом в момент оплодотворения. Если яйцеклетку оплодотворяет сперматозоид с X-хромосомой, то рождается девочка, а если яйцеклетку оплодотворяет сперматозоид с Y-хромосомой, то рождается мальчик. Теоретически вероятность оплодотворения яйцеклетки спермием с X- или Y-хромосомами одинакова, поэтому и вероятность рождения девочек и мальчиков должна составлять 50%. В действительности на 100 девочек рождается 105 мальчиков, что, видимо, обусловлено тем, что спермии с Y-хромосомами имеют чуть более высокий шанс оплодотворить яйцеклетку, чем спермии, имеющие X-хромосому.

Некоторые генетически обусловленные нормальные признаки и болезни наследуются по-разному для лиц мужского и женского пола. Такие связанные с полом признаки подразделяют на три категории:

- ◆ сцепленные с полом;
- ◆ контролируемые полом;
- ◆ ограниченные полом.

Самую многочисленную группу из них составляют признаки, сцепленные с полом.

Сцепленные с полом признаки — это такие признаки, развитие которых обусловлено генами, локализованными в X- или Y-хромосоме. X-хромосома значительно крупнее Y-хромосомы, и в ней имеется большое число генов, которые отсутствуют в Y-хромосоме. В Y-хромосоме в силу ее исключительности также имеются гены, отсутствующие в X-хромосоме. Таким образом, у мужчин гены, которые не имеют пары в гомологичной хромосоме, имеются и в X- и в Y-хромосоме. Именно такие гены вызывают развитие признаков или болезней, сцепленных с полом. И в том, и в другом случае, признак, контролируемый этими генами у мужчин, определяется не парой аллельных

Рис. 6.1. Мейоз и гаметизация

генов, как о нем аллелем. Болезни, связанные с полом, в свою очередь

Большинство признаков генов, как о нем аллелем. Болезни, связанные с полом, в свою очередь

Большинство признаков генов, как о нем аллелем. Болезни, связанные с полом, в свою очередь

Большинство признаков генов, как о нем аллелем. Болезни, связанные с полом, в свою очередь

Заболевание
Гемофилия
Дальтонизм

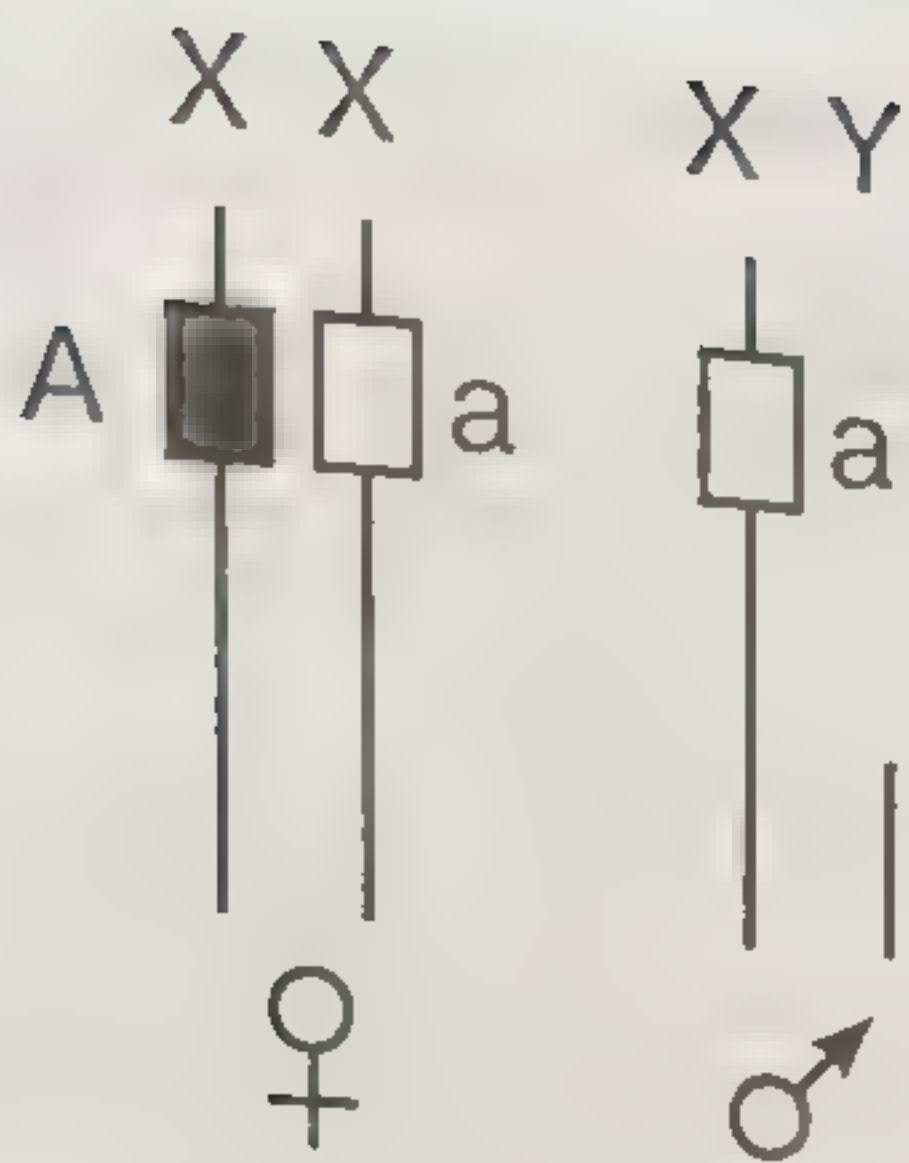


Рис. 6.1. Гетерозиготное состояние аллелей гена А у женщины и гемизиготное состояние рецессивного аллеля этого гена у мужчины

генов, как обычный менделирующий признак, а только одним аллелем. Такое состояние гена называют гемизиготным. Болезни, связанные с гемизиготными генами, поражают в первую очередь лиц мужского пола.

Большинство болезней, сцепленных с полом, вызвано мутациями генов X-хромосомы. Они могут быть и рецессивными и доминантными, но доминантные значительно более редки. Рецессивные мутантные гены, сцепленные с X-хромосомой, у женщин вызывают болезнь только в случае их гомозиготности, а гетерозиготы оказываются здоровыми носителями мутантного гена (рис. 6.1, слева). У мужчин развитие того же фенотипа, как и у гомозиготной женщины, происходит при наличии у него всего одного мутантного аллеля, поскольку отсутствие второй X-хромосомы лишает мужской генотип возможности скомпенсировать мутантный аллель нормальным (рис. 6.1, справа).

Известно большое число X-сцепленных рецессивных болезней. К ним относятся дальтонизм, гемофилия, мышечная дистрофия Дюшенна, синдром Леша-Нихана и другие (см. табл. 6.1).

Таблица 6.1

Рецессивные X-сцепленные болезни

Заболевание	Тип мутации	Фенотип
Гемофилия	Рецессивный	Недостаток фактора свертываемости крови
Дальтонизм	Рецессивный	Дефекты цветовосприятия, обычно, невосприятие красного или/и зеленого цветов

Заболевание	Тип мутации	Фенотип
Мышечная дистрофия Дюшенна	Рецессивный	Прогрессирующая дистрофия мышц нижних конечностей, часто сопровождающаяся умственной отсталостью
Х-сцепленный пигментный ретинит	Рецессивный	Тяжелая форма заболевания сетчатки глаза с полной потерей зрения на 4-м десятилетии жизни
Ночная слепота (классическая форма)	Рецессивный	Снижение сумеречного зрения и нарушение темновой адаптации
Х-сцепленная нейросенсорная глухота	Рецессивный	Врожденная нейросенсорная тугоухость, обычно не прогрессирующая
Синдром Леша-Нихана	Рецессивный	Заболевание почек, связанное с недостаточностью фермента ГГФРТ. Характеризуется бесцельными и неуправляемыми движениями, умственной отсталостью, чаще всего глубокой, и отклонениями в психике
Мукополисахаридоз II	Рецессивный	Нарушения обмена белков и углеводов, сопровождающиеся отставанием в росте, умственной отсталостью и глухотой
Синдром ломкой X-хромосомы	Рецессивный	Часто встречающаяся форма умственной отсталости с симптомами мышечной гипотонии и отставанием в речевом развитии
Рахит, не поддающийся лечению витамином D	Доминантный	Нарушение фосфорно-кальциевого обмена, мышечная гипотония, изменения скелетной системы

Этот тип болезней имеет несколько характерных особенностей. Они хорошо видны на примере гемофилии, которая является классическим примером рецессивного X-сцепленного наследования. Клиника этого заболевания состоит в том, что из-за недостатка необходимых для свертывания крови факторов больные страдают кровоточивостью. Даже после небольших травм возникают значительные кровопотери. В норме образование факторов свертывания крови обеспечивают гены

X-хромосомы
крови из стро
из самых изве
передача по н
пархов (рис.
распростране
родителей к
из ее собствен
своих потом
Испании и
единственный
три правнук
фонс, Гонса
X-сцепле

познать лег
образом муз
рез дочерей
заболевани
наследован
коня», посл
к внукам),
как сыновья
матери, а д

Основни
типом нас

1. Забол

2. Боле

ки здоров

Степень р

нищей заб

3. Забо

4. Пол

также бу

5. У ж

кие приэ

X-сцеп
ленных
мо от по
женщины
ленным
ными (с
от оти

Х-хромосомы, и их мутации выводят систему свертывания крови из строя. Мутации эти, как правило, рецессивные. Один из самых известных случаев распространения гемофилии — ее передача по наследству среди родственников европейских монархов (рис. 6.2). Предполагается, что мутация, вызвавшая распространение болезни, произошла либо в одной из гамет родителей королевы Виктории (1819—1901), либо в одной из ее собственных клеток. Она сама не была больна, но через своих потомков перенесла эту мутацию в семьи монархов Испании и России. Гемофилией болел царевич Алексей, единственный сын царя Николая II. От гемофилии умерли три правнука королевы Виктории — испанские инфанты Альфонс, Гонсало и Джейм.

Х-сцепленное рецессивное заболевание в родословных распознать легко, поскольку больными оказываются главным образом мужчины. Больные отцы передают болезнь внукам через дочерей-носительниц. Женщины, сами не болея, передают заболевание приблизительно половине своих сыновей. Такое наследование называют еще наследованием типа «шахматного коня», поскольку болезнь передается через поколение (от деда к внукам), а также наследованием по типу крест-накрест (так как сыновья наследуют фенотипический признак через генотип матери, а дочери получают болезнетворный ген через отца).

Основные критерии болезней с Х-сцепленным рецессивным типом наследования следующие:

1. Заболевание встречается в основном у лиц мужского пола.
2. Болезнь передается от больного отца через фенотипически здоровых дочерей-носительниц его внукам мужского пола. Степень риска для сыновей женщины, являющейся носительницей заболевания, составляет 50%.
3. Заболевание никогда не передается от отца к сыну.
4. Половина дочерей женщины-носительницы заболевания также будут носительницами.
5. У женщин-носительниц могут выявляться субклинические признаки заболевания.

Х-сцепленные доминантные болезни отличаются от Х-сцепленных рецессивных тем, что должны проявляться независимо от пола, т. е. и у гемизиготных мужчин и у гетерозиготных женщин. Поэтому все дочери пораженного мужчины с Х-сцепленным доминантным типом заболевания оказываются больными (так как все они получают одну из своих Х-хромосом от отца). Сыновья же все будут здоровы, так как от отца они



Рис. 6.2. Родословная потомков королевы Виктории. В родословной прослеживается наследование гена гемофилии (больные обозначены темными символами)

получают только женщины со 3-й болезнью относительно D, и темная Y-цепочка одна из всех в реализации ф-главным образом дифференцируется несколько ген гипертрихоз тилия (перепноге). Поскольку гены, вызывающей линии (Следует большое число в гомологич подчиняется ни, связанн частично с так и с Y-хромосомами, отнродерма (заностью кожявляются р

Задание
Задача
гомозигот
больны из
Разбер
Для ре
пользует
исключен
но и полс
минает о
Итак, ге
аллеля в
аллелем

получают только Y-хромосому. В случае брака пораженной женщины со здоровым мужчиной половина детей каждого пола окажутся больными. К доминантным X-сцепленным болезням относится рахит, не поддающийся лечению витамином D, и темная эмаль зубов.

Y-сцепленные болезни достаточно редки. Y-хромосома, одна из всех в генотипе человека, практически не работает на реализацию фенотипа. Ее роль в организме ограничивается, главным образом, контролем сперматогенеза и первичной дифференцировкой мужской половой системы. Известно всего несколько генных заболеваний, связанных с Y-хромосомой, — гипертрихоз (волосатость) края ушной раковины и синдактилия (перепончатообразное сращение 2-го и 3-го пальцев на ноге). Поскольку Y-хромосома встречается только у мужчин, гены, вызывающие эти болезни, передаются только по мужской линии (от отца ко всем его сыновьям).

Следует помнить, что X- и Y- хромосомы содержат и небольшое число парных аллельных генов. Они расположены в гомологичных участках этих хромосом и их наследование подчиняется классическим менделевским правилам. Болезни, связанные с этими генами, обычно называют *неполно* или *частично сцепленными с полом*. Они передаются как с X-, так и с Y-хромосомой. К признакам, контролируемым этими генами, относятся полная цветовая слепота и пигментная керодерма (заболевание, связанное с повышенной чувствительностью кожи к ультрафиолетовым лучам). Оба заболевания являются рецессивными.

Практическая работа

Задание 6.1. Генетика гемофилии.

Задача 1. В брак вступили мужчина-гемофилик и здоровая гомозиготная женщина. Будут ли больны их дети? Будут ли больны их внуки?

Разберем для примера решение этой задачи.

Для решения задач по X-сцепленному наследованию используется традиционная схема записи генотипов с одним исключением: в этих схемах лучше указывать не только гены, но и половые хромосомы индивидуума. Это лишний раз напоминает об отсутствии второго аллеля у особей мужского пола. Итак, ген гемофилии h локализован в X-хромосоме и не имеет аллеля в Y-хромосоме. Обозначим X-хромосому с нормальным аллелем как X^N , а X-хромосому с мутантным аллелем как X^h .

У женщины две X-хромосомы, и признак определяется парой аллельных генов, варианты которых следующие:

X^hX^h (или просто hh) — женщина-гемофилик;

X^hX^N (или просто hN) — гетерозиготная носительница гена гемофилии, здорова;

X^NX^N (или просто NN) — здоровая женщина.

У мужчины набор половых хромосом XY, поэтому мужчина с нормальной свертываемостью крови будет иметь генотип X^NY^0 (или просто $N0$), а генотип мужчины-гемофилика может быть записан как X^hY^0 или просто $h0$, однако запись генотипа с указанием хромосомы, на которой гены находятся, — предпочтительнее.

Запишем решение обычным образом через генотипы родителей, их гаметы и возможные зиготы:

P $X^NX^N \times X^hY^0$

G (X^N) (у матери) и (X^h) и (Y^0) (у отца)

F₁ X^hX^N (дочери) и X^NY^0 (сыновья).

Получаем ответ на первый вопрос: все фенотипически здоровые дочери этих родителей будут гетерозиготными носительницами гена h , они получили X-хромосому с этим аллелем от отца, а сыновья будут и фенотипически и генетически здоровы, так как получили X-хромосому от матери, ген в которой был нормальным.

Решим вторую половину задачи. Передать гемофилию следующему поколению могут только дочери — гетерозиготные носительницы болезни, имеющие генотип X^hX^N . Даже вступив в брак со здоровыми мужчинами (генотип X^NY^0), они имеют вероятность родить больных сыновей. Действительно:

P $X^hX^N \times X^NY^0$

G (X^N) и (X^h) (у матери) и (X^N) и (Y^0) (у отца)

F₁ X^hX^N и X^NX^N (дочери) и X^NY^0 и X^hY^0 (сыновья).

Дочери в таком браке будут здоровы, а среди сыновей могут быть и здоровые и больные. Соотношение пораженных сыновей с генотипом X^hY^0 и непораженных с генотипом X^NY^0 1 : 1, так как гаметы X^N и X^h образуются с равной вероятностью.

Ответ. В такой семье возможно рождение больных внуков мужского пола по линии дочерей.

Задача 2. На рис. 6.2 изображена родословная европейских монархов (потомков королевы Виктории) со случаями гемофилии. Определите генотипы больных детей и отметьте гетерозиготных носителей гемофилии.

Задача 3. Какова вероятность рождения ребенка, страдающего гемофилией, в браке женщины — носительницы гена гемофилии и здорового мужчины?

Задача 4. Какова вероятность рождения ребенка с гемофилией в браке здоровой женщины и мужчины, страдающего гемофилией? Может ли признак, сцепленный с X-хромосомой, передаваться от отца к сыну? Может ли быть мужчина гетерозиготным по признакам, сцепленным с X-хромосомой?

Задача 5. У нормальной женщины — брат гемофилик. Может ли ее сын также быть гемофиликом?

Задание 6.2. Другие задачи на X-сцепленное наследование.

Задача 1. Юноша и девушка с нормальным цветовым зрением вступают в брак. Их отцы были дальтониками (дальтонизм, как и гемофилия, наследуется по рецессивному X-сцепленному типу). Будут ли их дети обладать нормальным цветовым зрением?

Задача 2. Отец и сын в семье — кареглазые, а мать — голубоглазая. Отец и сын — дальтоники, а мать имеет нормальное цветовое зрение. Можно ли утверждать, что и цвет глаз и дальтонизм сын унаследовал от отца?

Задача 3. Гетерозиготные носительницы X-сцепленных рецессивных генов часто имеют слабые признаки болезни, что не характерно для гетерозиготных носительниц аутосомно-рецессивных генов. Объясните, с чем это связано. Для контроля правильности вашего объяснения приводится ответ.

Ответ. При анализе функционирования генов X-хромосомы следует помнить о явлении инактивации X-хромосомы в организме женщины. Известно, что в каждой клетке женского организма, начиная с некоторой стадии развития, одна из двух X-хромосом инактивируется. Поскольку инактивации может подвергаться с равной вероятностью любая хромосома, то около половины клеток гетерозиготных носительниц мутантного гена будут иметь X-хромосому с нормальным аллелем, и около половины — с мутантным. Как следствие, рецессивные X-сцепленные гены в организме женщин в той или иной степени проявятся. По этим подпороговым проявлениям гетерозиготные носительницы многих X-сцепленных заболеваний могут быть выявлены.

Задача 4. Признаки, сцепленные с X-хромосомами, могут быть не только рецессивными, но и доминантными. К доминантным признакам относится рахит, который не поддается лечению витамином D.

Ответьте на вопросы.

1. Если рахитом болен отец, а мать здорова, что ожидает их сыновей и дочерей?

2. Каковы отличия этого случая от гемофилии и дальтонизма?

2. ПРИЗНАКИ, КОНТРОЛИРУЕМЫЕ И ОГРАНИЧЕННЫЕ ПОЛОМ

Кроме признаков, сцепленных с полом, имеются и другие, проявление которых тем или иным способом связано с полом. К ним относятся так называемые признаки, ограниченные полом, и признаки, контролируемые полом. Развитие этих признаков, в отличие от признаков, сцепленных с полом, обусловлено генами, расположенными не в половых хромосомах, а в аутосомах, и имеющимися в равной степени у обоих полов. Однако степень проявления этих генов оказывается разной у мужчин и женщин. Последнее обстоятельство может быть объяснено влиянием половых гормонов. Примером признака, ограниченного полом, является наличие волосяного покрова на туловище. Этот признак может наследоваться и по мужской и по женской линии в роду, но проявляться исключительно у мужчин. Признаки, контролируемые полом, или зависимые от пола, имеются и у мужчин, и у женщин, но проявляются у них в разной степени. Например, у мужчин ген раннего облысения — доминантный, а у женщин — рецессивный. У женщин он проявляется только в гомозиготном состоянии, а у мужчин как в гомозиготном, так и в гетерозиготном состоянии. Поэтому лысых мужчин значительно больше, чем женщин. Другим примером может служить подагра. Пенетрантность гена подагры у мужчин 80%, а у женщин 10%, вследствие чего подагрой чаще болеют мужчины.

Практическая работа

Задание 6.3. Задачи на наследование признаков, зависимых от пола.

Задача 1. Распространенный тип раннего облысения определяется геном, доминантным у мужчин и рецессивным у женщин (поэтому лысые мужчины встречаются чаще). Ген расположен на аутосоме. Нормальный мужчина женится на женщине, которая начинает рано лысеть. У них родился сын, который рано лысеет. Введите обозначения для гена раннего облысения с указанием пола для каждого члена семьи и определите генотипы всех членов семьи.

Задача 2. Известно, что подагра наследуется по аутосомно-доминантному типу. Пенетрантность этого гена 80% у мужчин, а у женщин равна 10%. Какова вероятность заболевания подагрой в семье, где оба родителя гетерозиготы и в семье родилось 4 детей, двое мальчиков и две девочки? Какова вероятность в случае, когда один из родителей гетерозиготен, а другой — гомозиготен по анализируемому признаку?

ЗНАЧЕНИ
ДЛЯ

1. Составлен
2. Элементы

Цель занятия
дословные; им
патологическ

Мотиваци
являющимся
консультиров

Форма рабо

преподавател

Порядок в

♦ изучит

теорети

ратура:

А.Г. Мо

гл. 2);

♦ послед

♦ оформ

Содержан

♦ состав

геноти

Содержан

♦ назван

♦ номер

♦ решен

Практическое занятие 7

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕАЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

1. Составление родословных и их генетический анализ
2. Элементы популяционной генетики

Цель занятия: научиться составлять и анализировать родословные; иметь представление о масштабах распространения патологических генов в человеческих популяциях.

Мотивация: уметь пользоваться генеалогическим методом, являющимся первым и обязательным в медико-генетическом консультировании.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить правила составления родословных и другой теоретический материал по теме (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. II; В.А. Шевченко и др., 2002, гл. 2);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ составить несколько родословных и проанализировать генотипы членов семьи.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ решение задач и ответы на них.

1. СОСТАВЛЕНИЕ РОДОСЛОВНЫХ И ИХ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Одним из очень важных практических методов генетики до настоящего времени остается метод составления и анализа родословных. Он лежит в основе медико-генетического консультирования, позволяет выявить наследственный характер сложного признака (заболевания) и определить тип наследования. При составлении родословной сбор сведений о семье начинается с пробанда — обычно это больной, природу заболевания которого устанавливают. Дети одной родительской пары (братья — сестры) называются сибсами. В большинстве случаев родословная собирается по одному или нескольким признакам и может быть полной или ограниченной. Чем больше поколений прослежено в родословной, тем она полнее и тем выше шансы на получение полностью достоверных результатов. При составлении родословной ведется краткая запись данных о каждом члене рода с указанием его родства по отношению к пробанду. Обычно указываются дата рождения и смерти, возраст, профессия, наличие хронических заболеваний в семье, причины смерти умерших. В родословную вносят сведения о выкидышах, абортах, мертворожденных детях, бесплодных браках. После сбора сведений составляют графическое изображение родословной, используя систему условных обозначений (см. учебник). Графическое изображение родословной чаще строится по вертикали и горизонтали, а в случае обширных родословных и по кругу. Схема родословной сопровождается обозначениями (под рисунком), которые называются *легендой*.

Важно соблюдать следующие правила:

- 1) составление родословной начинают с пробанда; братья и сестры располагаются в порядке рождения слева направо, начиная со старшего;
- 2) все члены родословной располагаются строго по поколениям, каждое поколение определяет один горизонтальный ряд;
- 3) поколения обозначаются римскими цифрами слева от родословной и нумеруются сверху вниз;
- 4) арабскими цифрами нумеруются слева направо (в одном ряду) потомство одного поколения;
- 5) в связи с тем, что некоторые болезни проявляются в разные периоды жизни, указывается возраст членов семьи.

Построенную родословную подвергают генетическому анализу. Задача генетического анализа — установление наслед-

ственного характера заболевания и типа наследования, а также прогнозирование рождения больных детей в семьях с наследственной патологией. Генетический анализ также позволяет выявить гетерозиготных носителей мутантного гена. При анализе родословной прежде всего устанавливается, является ли данный признак или заболевание единичным в семье или носит семейный характер. Если признак встречается несколько раз в одном или нескольких поколениях, то можно предположить, что он имеет наследственную природу. Производится определение типа наследования признака. Для этого анализируют родословную, учитывая следующие моменты:

- 1) встречается ли изучаемый признак во всех поколениях, и многие ли члены родословной обладают этим признаком;
- 2) одинакова ли частота признака у индивидуумов обоих полов, у индивидуумов какого пола он встречается чаще;
- 3) детям какого пола передается признак от больного отца (больной матери);
- 4) есть ли в родословной семьи, в которых у обоих здоровых родителей рождались больные дети или у обоих больных родителей рождались здоровые дети;
- 5) какая часть потомства в семьях, где болен один из родителей, имеет наследуемый признак.

В зависимости от типа наследования родословная выглядит по-разному. Первая родословная с аутосомно-доминантным типом наследования у человека была описана в 1905 г. В ней прослеживалось распространение среди многочисленных членов одной семьи редкого наследственного признака — короткопалости (брахидактилии). На рис. 7.1 показана часть этой родословной с большим числом больных в каждом поколении. Как видно из этой родословной, для аутосомно-доминантного типа наследования характерна вертикальная передача признака: патология передается от больных родителей к детям, отец и мать одинаково передают мутантный ген дочерям и сыновьям; возможна передача болезни от отца к сыну; здоровые члены семьи обычно имеют здоровое потомство.

Таким образом, обнаруживаются родословные, которые полностью соответствуют критериям аутосомно-доминантного наследования (см. практическое занятие 4, тема 3). Однако на практике нередки и отклонения от правил. Это случаи спорадических аутосомно-доминантных заболеваний (рис. 7.2). Спорадические случаи представляют собой новые мутации в гаметах здоровых родителей. Вероятность появления таких мутаций увеличивается с возрастом. Возникая как единичные

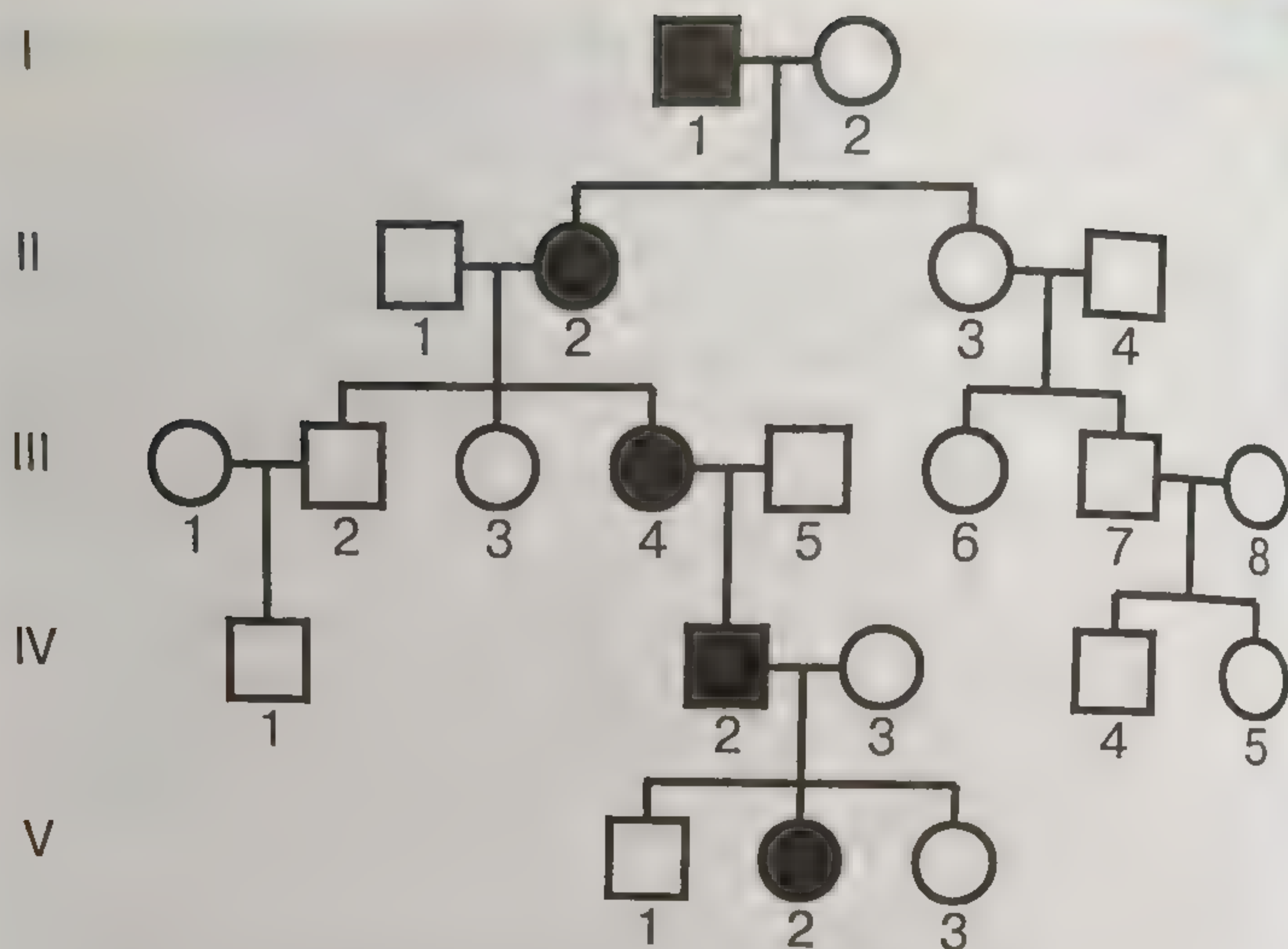


Рис. 7.1. Родословная с брахидактилией

случаи в одном поколении, спорадические доминантные заболевания в последующих поколениях могут стать достаточно распространенными.

Отклонения от общих правил демонстрируют и случаи неполной пенетрантности, когда некоторые из носителей доминантного гена остаются фенотипически здоровыми. В этом случае вид родословной изменяется, и появляются поколения с пропусками заболеваний (рис. 7.3). Носительство доминантного гена без фенотипического проявления можно заподозрить у одного из здоровых родителей, если доминантная патология появилась у его потомков. Это особенно вероятно, если у ближайших родственников также имелись случаи этой болезни. В таких случаях правомочно предположить, что в генотипе одного из родителей дефектный ген присутствовал, но не оказывал существенного влияния на здоровье. При этом он имел большой шанс быть переданным потомкам и у них проявиться в виде болезни. Доминантный ген может обладать и разной степенью экспрессивности, что также затрудняет диагностику аутосомно-доминантных заболеваний. Известно также, что многие аутосомно-доминантные заболевания протекают в гомозиготном состоянии более тяжело, чем в гетерозиготном состоянии.

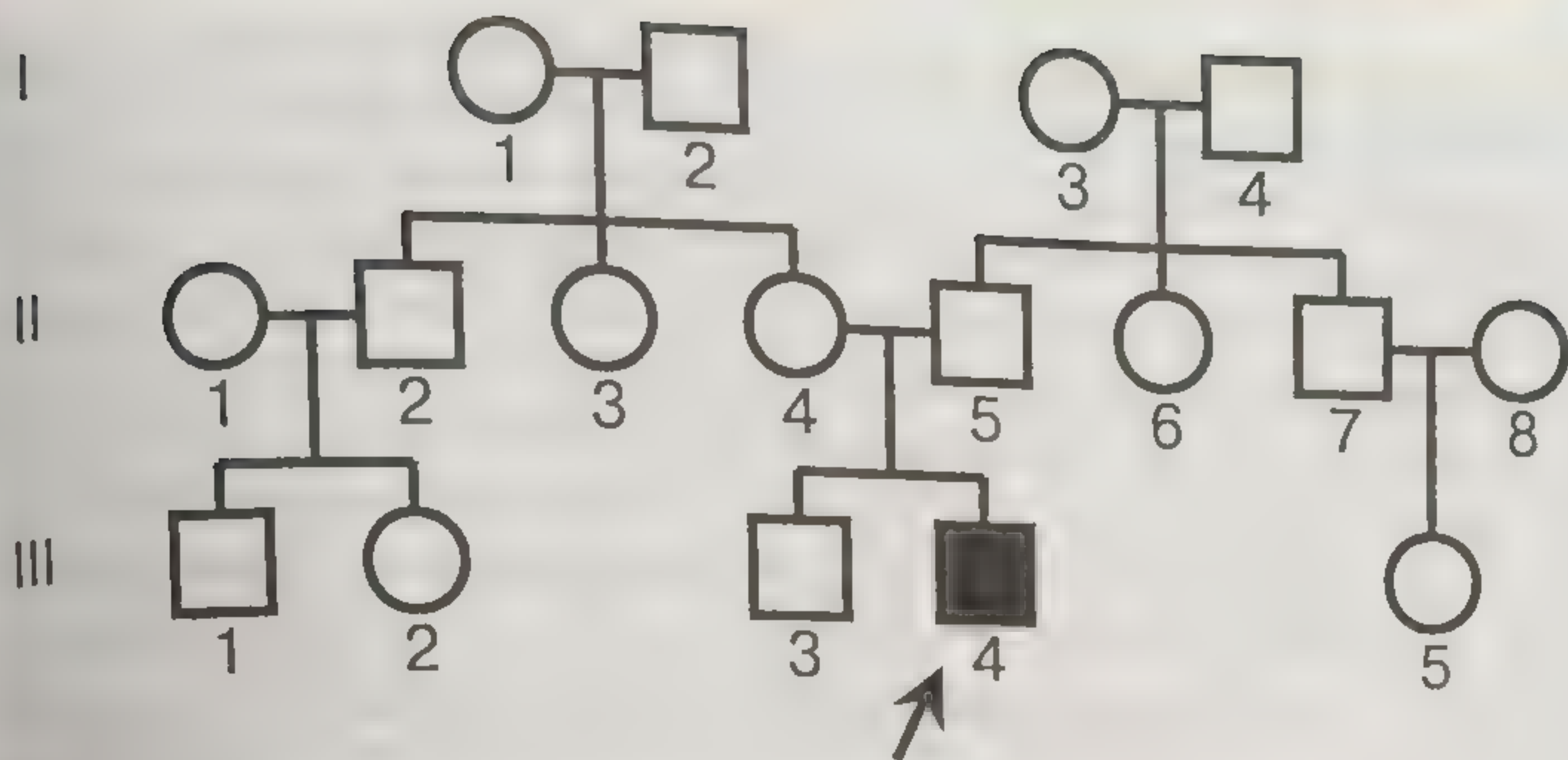


Рис. 7.2. Родословная со спорадическим случаем аутосомно-доминантного заболевания

При аутосомно-рецессивном типе наследования заболевание встречается в родословной редко и не во всех поколениях. Это связано с тем, что рецессивный ген в гетерозиготном состоянии не проявляется фенотипически. Вероятность заболевания у девочек и мальчиков одинакова. Признак появляется у детей, родители которых были здоровы, но являлись гетеро-

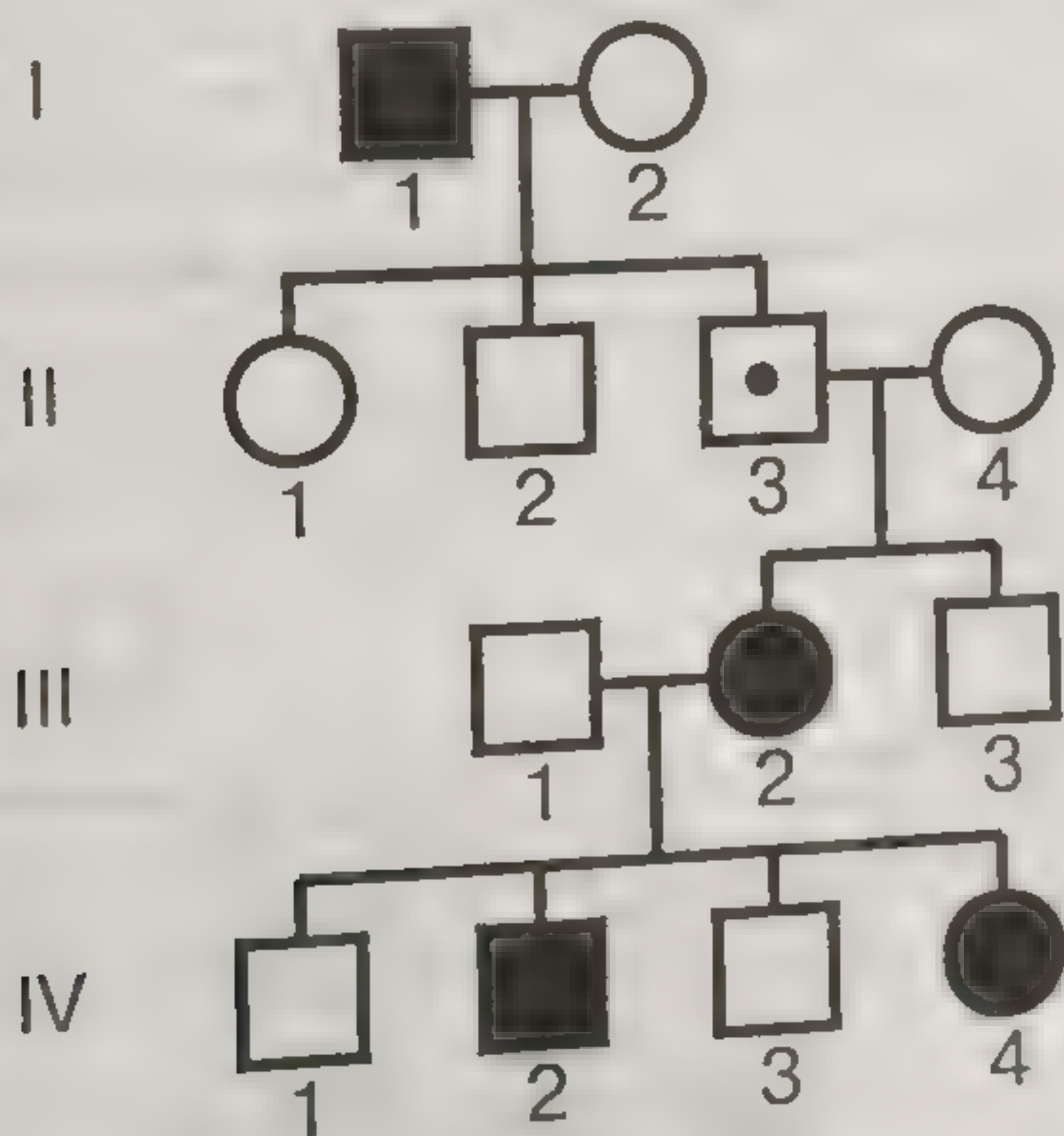


Рис. 7.3. Родословная со случаями ретинобластомы — аутосомно-доминантного заболевания с пенетрантностью около 80%. В родословной обнаруживаются случаи заболевания во всех поколениях, кроме второго. Точкой обозначен член семьи, у которого биохимические анализы предполагают наличие дефектного гена

зиготными носителями мутантного гена. В этом случае 25% детей будут больными (генотип aa), а 75% фенотипически здоровыми (генотипы AA и Aa), но две трети из них будут носителями мутантного гена (генотип Aa). Указанием на ауто-сомно-рецессивный характер болезни является возникновение такого заболевания у детей родителей, состоящих в близком родстве. На рис. 7.4 показана родословная семьи с ауто-сомно-рецессивным типом гидроцефалии. В семье выявлено трое больных: пробанд — девочка 1,5 лет (указана стрелкой), ее брат, умерший на первом году жизни ($IV - 1$) и родная сестра бабушки пробанда по материнской линии, умершая в детском возрасте ($II - 1$). Двойная линия на родословной обозначает кровнородственный брак.

При достаточно полных родословных удастся определить генотипы практически всех членов рода и установить того из его членов, у которого мутантный ген появился впервые (спорадический случай). При определении генотипов естественнее всего начинать анализ с индивидуума с рецессивным признаком, учитывая то, что его генотип определяется однозначно — это aa . Поскольку каждый ген из этой пары приходит к индивидууму от разных родителей, определяют, находится ли этот аллель у его родителей в гомо- или гетерозиготном состоянии. Если родители этого признака не имели, то они — гетерозиготы.

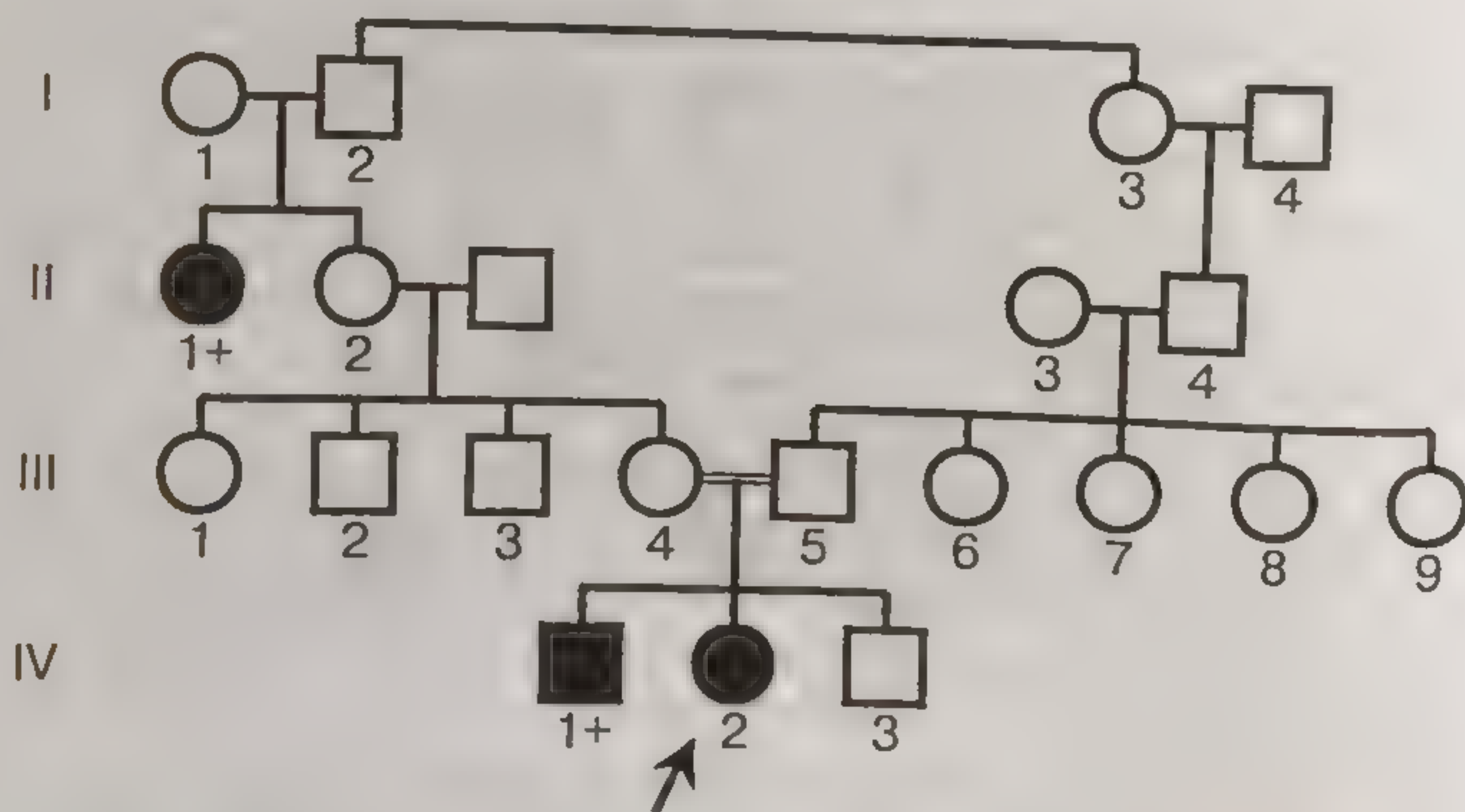


Рис. 7.4. Инбридная семья с врожденной гидроцефалией (из Эфроимсона и Блюминой, 1978). Пробанд указан стрелкой

ты. Гомозиготны
позволяет опре
если он являет
в их семье имее
датель может б
АА. Если в его
фенотипу, то а
произойдет ра
анализирующ

Задание 7.1 Задача 1.

над аллелем
линии, у деду
глаза. У бабу
за голубые. I
членов семьи

Задача 2.

тосомно-дом
из семей, ро
шите возмож
пы породни

Задача 3

синдрома М
двигательн
(пробанда),
Это же забо
из 3-х брат

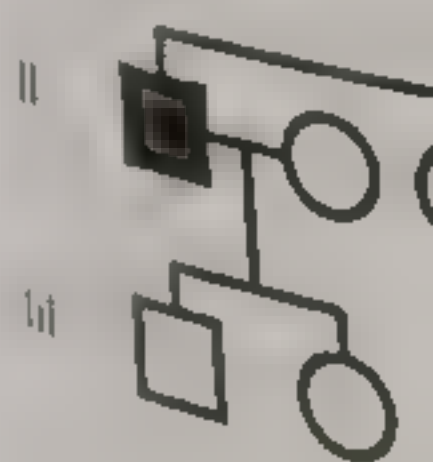


Рис. 7.5

Слева —

ты. Гомозиготный рецессивный генотип у одного из родителей позволяет определить и точный генотип второго родителя, если он является носителем доминантного признака, и если в их семье имеется несколько детей. Теоретически второй родитель может быть либо гетерозиготой Аа, либо гомозиготой АА. Если в его браке с аа все дети окажутся одинаковыми по фенотипу, то анализируемый родитель — гомозиготен, если произойдет расщепление — он — гетерозиготен (см. пункт анализирующее скрещивание в практическом занятии 4).

Практическая работа

Задание 7.1. Генетический анализ родословных.

Задача 1. У человека аллель карих глаз (А) доминирует над аллелем голубых (а). У дедушки и бабушки по отцовской линии, у дедушки по материнской линии и у матери — карие глаза. У бабушки по материнской линии, у отца и сына — глаза голубые. Нарисуйте родословную и определите генотипы членов семьи.

Задача 2. Определите характер наследования глухоты (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный) в каждой из семей, родословные которых приведены на рис. 7.5. Запишите возможные генотипы членов этих семей, а также генотипы породнившихся между собой членов этих семей.

Задача 3. Нарисуйте родословную с семейными случаями синдрома Марфана. Синдром Марфана (нарушение опорно-двигательного аппарата) имелся в семье больного юноши (пробанда), начиная с его прабабушки по отцовской линии. Это же заболевание было у дедушки и отца больного и у одного из 3-х братьев отца, а также у дочери больного дяди. Сестра

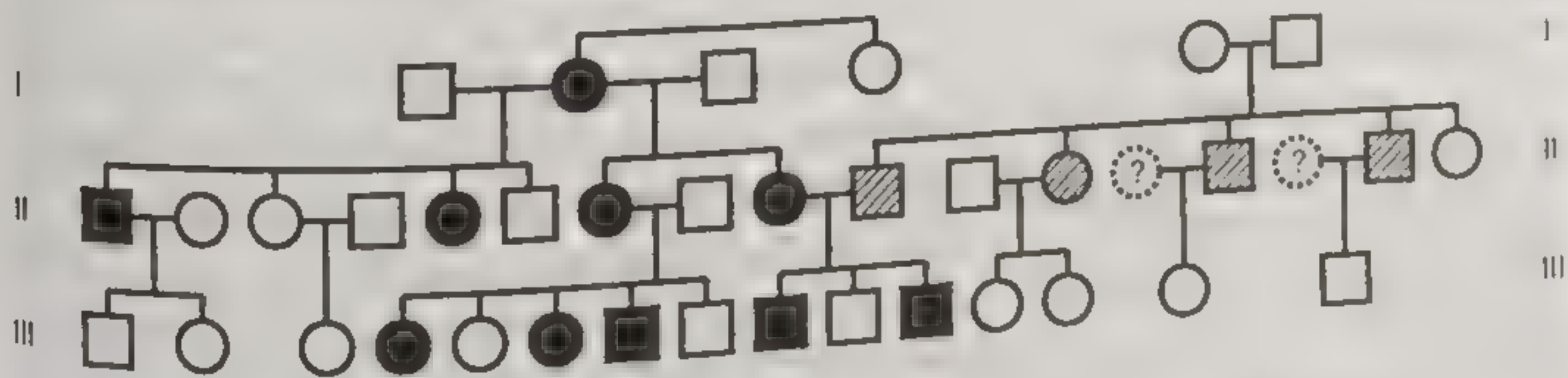


Рис. 7.5. Родословные двух семей с разными случаями глухоты (по Стивенсону и Дэвисону, 1972).
Слева — глухота связана с синдромом Ваарденбурга (чёрные символы),
справа — несиндромная глухота нейросенсорного типа (заштрихованные символы)

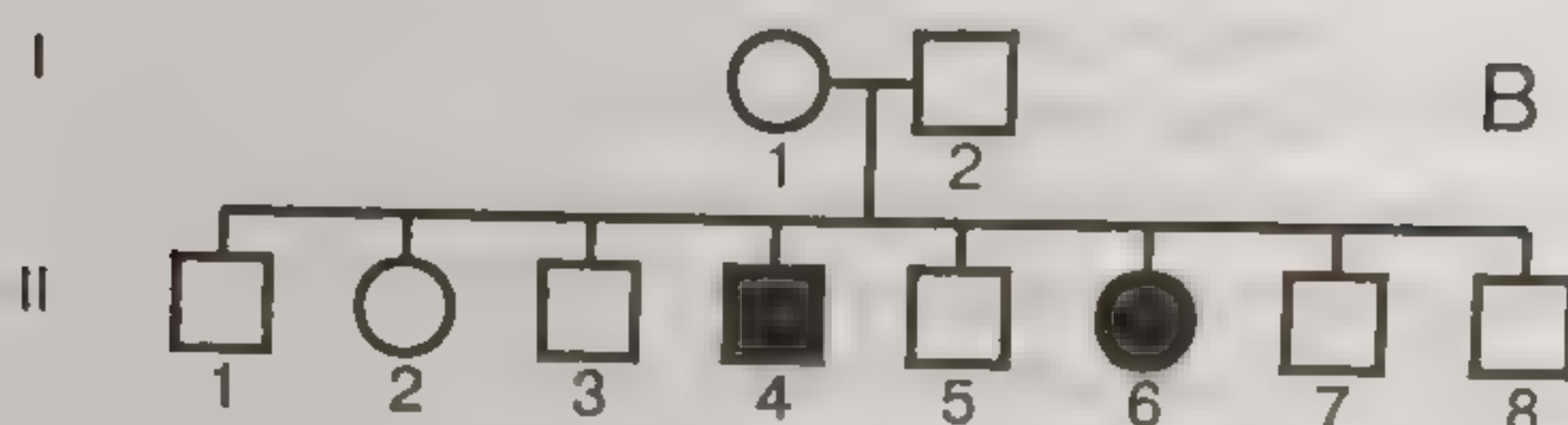
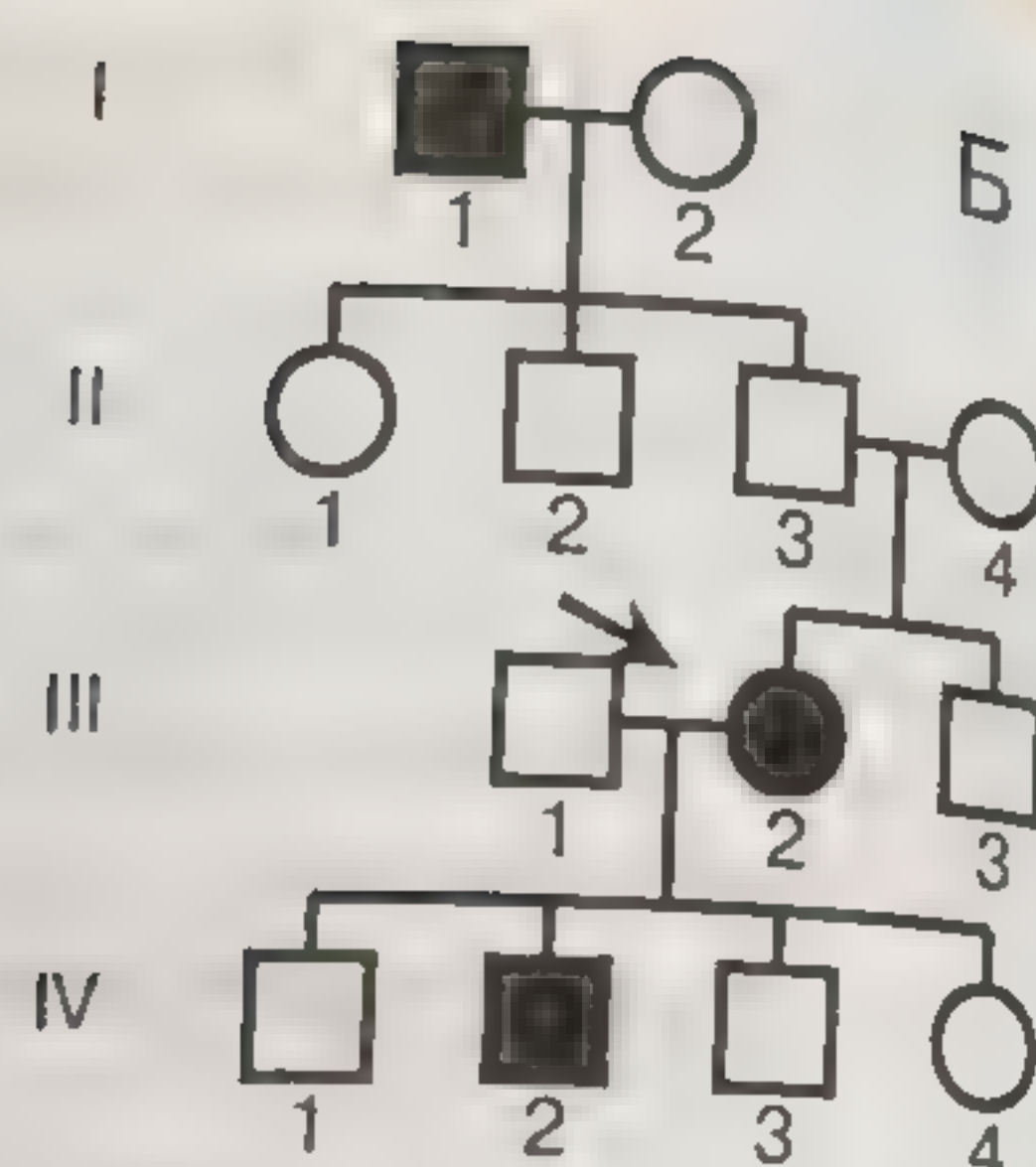
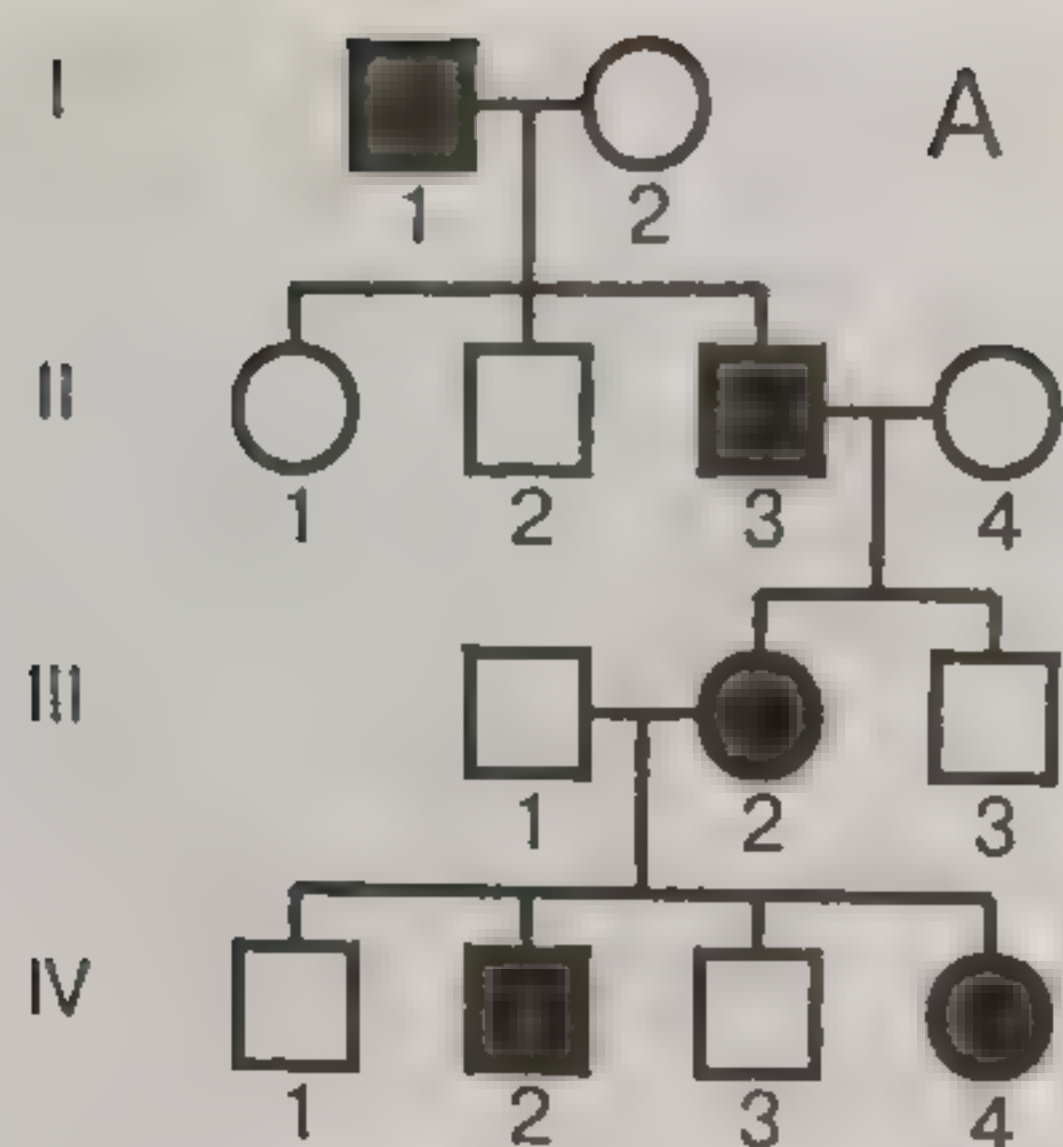


Рис. 7.6. Родословные трех семей с пигментным ретинитом

пробанда здорова. По линии матери пробанда больных не было. Определите тип наследования болезни (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный). Определите генотипы членов семьи.

Задача 4. Нарисуйте родословную семьи, в которой имелись случаи нейросенсорной глухоты. Дефекты слуха отмечались у двух сыновей здоровых родителей, а также у двух из семи братьев матери. Бабушка и дедушка по материнской линии были здоровы. По отцовской линии глухота не встречалась. Определите тип наследования глухоты и генотипы членов семьи.

Задача 5. Причиной пигментного ретинита (поражения сетчатки глаза, часто приводящего к слепоте) являются мутации в гене рецепторных белков колбочек глаза. Тип мутации определяет характер наследования пигментного ретинита: аутосомно-доминантный с полной пенетрантностью, аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью, аутосомно-рецессивный и рецессивный X-сцепленный. На рис. 7.6 приведены три родословные со случаями пигментного ретинита (темные символы). Определите, по какому типу наследуется пигментный ретинит в этих семьях, а также генотип пробанда на Б.

2. ЭЛЕМЕНТЫ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ГЕНЕТИКИ

Популяцию человека с генетической точки зрения характеризует такое важное понятие как частота определенных генов в популяции. Без этой характеристики невозможно сделать никаких предсказаний относительно риска заболевания. Изучением частоты генов в популяции, включая частоту наследственных болезней, занимается популяционная генетика. Частота различных наследственных болезней неодинакова. Например, частота фенилкетонурии 1 : 25000, пигментной дегенерации сетчатки 1 : 5000, расщеплений губы и неба 1 : 1000 и т. д. Как можно определить, исходя из этих данных, например, частоту гетерозигот по аномальному гену? В основе популяционной генетики лежит закон Харди-Вайнберга. Он позволяет определить в популяции свободно скрещивающихся особей частоты доминантных гомозигот (AA), гетерозигот (Aa) и рецессивных гомозигот (aa), т. е. определить генетическую структуру популяции. Согласно этому закону, в достаточно большой популяции, где скрещивания случайны, соотношение частот генотипов:

$$P(AA) : P(Aa) : P(aa) \text{ будет равно } p^2 : 2pq : q^2,$$

где p — частота доминантного аллеля A ,

q — частота рецессивного аллеля a ,

$P(AA)$ — частота генотипа AA ,

$P(Aa)$ — частота генотипа Aa ,

$P(aa)$ — частота генотипа aa .

Под случайным скрещиванием в формулировке закона Харди-Вайнберга понимают, что любой мужчина имеет одинаковую возможность вступить в брак с любой женщиной и что при браках отсутствует подбор по признакам, определяемым данным аллелем (например, посредством кровнородственных браков), и, наконец, что в популяции нет изолятов, которые бы нарушали случайность браков. Популяций, в которых соблюдались бы все эти условия, не существует, однако, для большого числа расчетов закон Харди-Вайнберга является достаточно хорошим приближением.

1-е правило, следующее из закона Харди-Вайнберга, состоит в том, что редкие аллели присутствуют в популяции главным образом в гетерозиготном, а не в гомозиготном состоянии. Например, наследственная болезнь, сопровождающаяся умственной отсталостью, — фенилкетонурия обусловлена достаточно редким рецессивным геном. Обозначим сам ген символом a , а его частоту как q . По статистическим данным на каждые 10 000 новорожденных приходится приблизительно один ребенок с фенилкетонурией. Это означает, что частота рецессивных

гомозигот $P(aa)$ равна $1 : 10\,000$. Следовательно, $q^2 = 1/10\,000$. Определим теперь из соотношения $P(aa) = q^2$ частоту q гена a , как корень квадратный из $1/10\,000$. Он оказывается равным $1/100$. Далее, частота нормальных генов $p = 1 - q = 1 - 1/100 = 99/100$. Зная p и q , можно вычислить соотношение гомозигот без гена фенилкетонурии и гетерозигот с геном фенилкетонурии среди фенотипически нормальных людей. Получается, что $P(AA) = 0,99^2 = 0,98$, а $P(Aa) = 2 \times 0,99 \times 0,01 = 0,0198$, что приблизительно равно $0,02$ или $1/50$.

Эти расчеты показывают, что если частота людей, страдающих какой-то болезнью, составляет всего 1 на 10 000, то частота носителей этого гена в гетерозиготном состоянии уже в 200 раз выше и составляет 1 на каждые 50 человек.

Выводы, следующие из таких подсчетов, имеют значение для медико-генетического консультирования. Например, больной фенилкетонурией вылечился и собирается вступить в брак со здоровой и не связанной с ним родством женщиной, и его интересует прогноз потомства. Ему можно сообщить, что вероятность гетерозиготности его жены не превышает $1/50$, т. е. 2%. А если женщина не будет гетерозиготной по гену фенилкетонурии, то ни один из их детей не будет болен. Вместе с тем, если пораженный мужчина вступит в брак с близкой родственницей, риск рождения больного ребенка резко возрастет.

Задание 7.2. Генетическая структура популяции.

Задача 1. Частота встречаемости хорей Гентингтона около $1 : 100\,000$. Рассчитайте частоту гетерозиготного носительства этой болезни.

Задача 2. Сестра пробанда страдала фенилкетонурией. Их родители были здоровы. Пробанд предполагает жениться на здоровой девушке, не состоящей с ним в родстве. Каков риск заболеть фенилкетонурией для их первого ребенка?

Решите задачу. Для самоконтроля используйте решение, приведенное ниже.

Решение задачи. Брак родителей пробанда относится к типу $Aa \times Aa$. Вероятность того, что пробанд гетерозиготен, составляет $2/3$. Вероятность гетерозиготности невесты, согласно приведенным выше расчетам, составляет $1/50$. Вероятность того, что и пробанд и невеста оба гетерозиготны, равна произведению вероятности гетерозиготности для каждого из них, т. е. $2/3 \times 1/50 = 2/150$. Если они оба гетерозиготные носители гена, т. е. их семья относится к типу $Aa \times Aa$, то риск для их ребенка составляет $1/4$. Стало быть, риск для первого ребенка невелик и составляет $2/150 \times 1/4 = 1/300$.

Практическое занятие 8

МОНОГЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

С ПОРАЖЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. Общая характеристика болезней
2. Фенилкетонурия как пример болезни обмена аутосомно-рецессивного типа
3. Хорея Гентингтона как пример болезни аутосомно-доминантного типа
4. Синдром Леша-Нихана как пример болезни с X-сцепленным наследованием
5. Синдром ломкой X-хромосомы

Цель занятия: на конкретных примерах изучить разные типы моногенных болезней центральной нервной системы.

Мотивация: иметь представление о причинах моногенных болезней, сопровождающихся умственной отсталостью, о влиянии типа болезни (доминантная или рецессивная) на характер ее наследования.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. IV, VII);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- разбор генетических причин, симптоматики и характера наследования разных типов моногенных болезней центральной нервной системы;
- решение задач, ответы на контрольные вопросы.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткий анализ болезней по стандартной схеме;
- ♦ решение задач.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНЕЙ

В такой сложной системе, как человеческий мозг, может возникнуть множество нарушений: это и нарушения структуры мозга (формирующейся при развитии), и нарушения электрических и химических процессов в отдельных нейронах, и гибель нейронов. К этим нарушениям ведут разные внешние причины: нарушения кровообращения, инфекции, травмы и др. Известно, однако, что большая часть заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), в особенности те из них, которые проявляются умственной отсталостью, вызываются генетическими факторами. Доля наследственных форм умственной отсталости по данным разных исследователей варьирует от 20 до 90%.

К нарушениям формирования, развития и функционирования мозга могут привести разные мутации: генные, хромосомные и геномные. Эта лабораторная работа будет иметь дело с болезнями, вызванными первыми из них. К генным болезням ЦНС относятся как моногенные олигофрении, так и полигенные, которые довольно многочисленны, но рассматриваться здесь не будут. Моногенные болезни составляют примерно одну шестую часть всех наследственных олигофрений.

Моногенные мутации происходят в отдельных генах, регулирующих правильное протекание тех или иных обменных процессов. Мутация приводит или к полному подавлению синтеза белка-фермента, кодируемого этим геном, или к синтезу дефектных белков со сниженной активностью. Все это нарушает течение процессов, катализируемых данными ферментами в клетках организма, что приводит к патологии сначала на клеточном, а затем на организменном уровне. Например, при фенилкетонурии и галактоземии из-за дефицита соответствующего фермента некоторые компоненты обычной пищи превращаются в токсичные продукты, которые вызывают нарушение структуры и функционирование разных органов и тканей организма и, особенно, нервной системы.

Моногенные болезни ЦНС могут быть аутосомно-доминантными, аутосомно-рецессивными и X-сцепленными. Цель настоящей работы — рассмотреть примеры каждого типа наследования и сравнить их риски для потомства. В качестве примера болезни с аутосомно-рецессивным типом наследования предлагается рассмотреть фенилкетонурию, в качестве болезни с аутосомно-доминантным типом — хорею Гентингтона, в качестве X-сцепленных рецессивных болезней — синдром

Теша-Нихана
ается, что бла
особенностями
екциях и на пр
оте будет проя
полученные зна
возникновения

КАК АУТОС

Фенилкетон
олигофрения,
гом в 1934 г. С
ее среди новор
стран колебле
1:10 000. Иск
щественно низ

ФКУ — тяж
ющееся умств
венно отсталь
интеллектуал
лектуального
до идиотии. И
умственная о
идиотии (Н.Г
нарушение п
кислоты фени
классической
12-й хромосо
фенилаланин

Тип насле
являются гол
больных в 10
лями мутант
гена в популя
представлен
Клиничес
с рождения.
С мочой — то

Леша-Нихана и синдром ломкой X-хромосомы. Предполагается, что благодаря тому, что знакомство с характерными особенностями всех типов наследования уже произошло на лекциях и на предыдущих лабораторных занятиях, в этой работе будет проявлена большая самостоятельность. Используйте полученные знания для самостоятельного анализа механизмов возникновения и распространения этих болезней.

2. ФЕНИЛКЕТОНУРИЯ КАК ПРИМЕР БОЛЕЗНИ ОБМЕНА АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНОГО ТИПА

Фенилкетонурия (ФКУ) (синонимы: фенилпировиноградная олигофрения, болезнь Феллинга) впервые описана Феллингом в 1934 г. Согласно данным мировой статистики частота ее среди новорожденных в разных популяциях европейских стран колеблется в широких пределах, в среднем составляя 1 : 10 000. Исключение составляет Швеция, где ее частота существенно ниже. ФКУ почти не встречается в Японии.

ФКУ — тяжелое наследственное заболевание, сопровождающееся умственной отсталостью. Отмечается у 2,4–4,3% умственно отсталых детей, как мальчиков, так и девочек. Степень интеллектуального дефекта варьирует от очень легкого интеллектуального дефицита (пограничная умственная отсталость) до идиотии. В отсутствии лечения у 95% детей после 3 лет умственная отсталость достигает степени имбецильности или идиотии (Н.П. Бочков и др., 2003). В основе болезни лежит нарушение процесса ферментативного превращения аминокислоты фенилаланина. Имеется несколько форм ФКУ. Для классической формы характерна мутация в коротком плече 12-й хромосомы, приводящая к изменению свойств фермента фенилаланингидроксилазы.

Тип наследования — аутосомно-рецессивный. Больные являются гомозиготами по гену фенилкетонурии. Родители больных в 100% случаев являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Частота гетерозиготного носительства гена в популяции составляет приблизительно 1 : 50. На рис. 8.1 представлена типичная родословная семьи со случаями ФКУ.

Клиническая картина у больных ФКУ развивается, начиная с рождения. Многие дети — блондины с голубыми глазами. С мочой и потом выделяются продукты обмена фенилаланина

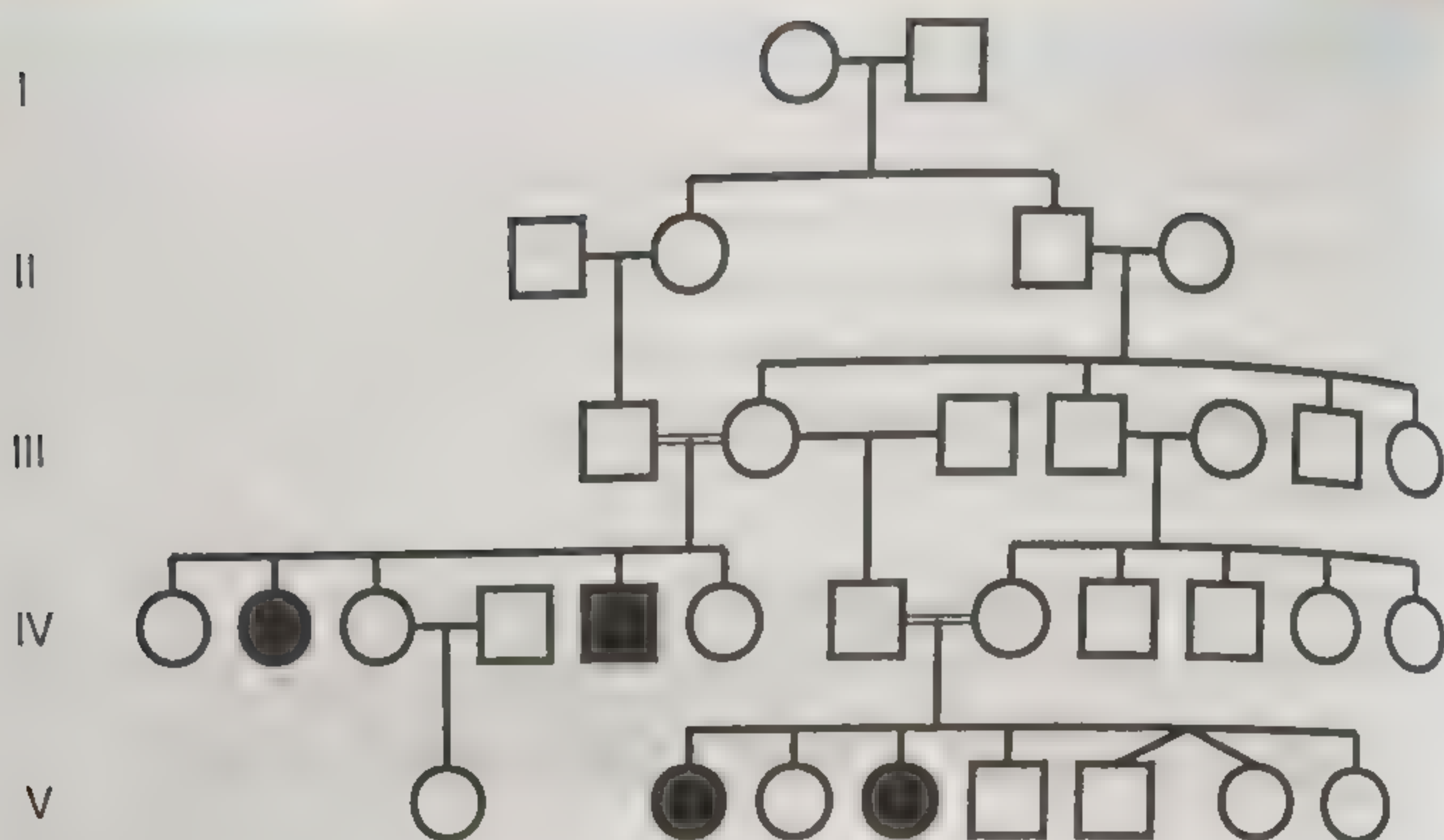


Рис. 8.1. Родословная со случаями фенилкетонурии (по И.П. Карузиной, 1980).

Показано проявление патологии у потомков двоюродных сибсов (эти браки выделены двойной линией)

(в частности, фенилуксусная кислота) и от ребенка исходит специфический запах («мышиный», «затхлый»). В первом полугодии жизни у ребенка могут развиваться судорожные припадки. В последующем соматическое развитие ребенка страдает мало, но психическое развитие и моторика все больше отстают или деградируют. Только 0,5% больных в отсутствии лечения сохраняют нормальный интеллект. В характере выявляется импульсивность и резкая возбудимость. Прогрессирование психического дефекта наблюдается в основном до 4—5 лет. В старшем возрасте чувствительность ЦНС к повреждающему действию фенилаланина и продуктов его обмена снижается.

Основной биохимический дефект у больных состоит в блоке нормального превращения фенилаланина в аминокислоту тирозин из-за недостаточности фенилаланингидроксилазы. В результате в организме накапливается избыточное количество фенилаланина, а его концентрация в крови увеличивается в 10—100 раз. Биохимические расстройства затрагивают разные системы. С одной стороны, накапливаются патологические метаболиты фенилаланина: он превращается в фенилпировиноградную, фенилуксусную и фенилмолочную кислоты, являющиеся нейротропными ядами (рис. 8.2). С другой стороны возникает дефицит медиаторов нервной системы, являющихся производными тирозина. Развитие биохимической патологии с первых

Норм
Белки
и тка
Фенил
Ф
Ти
Меланин
Рис. 8.
при фенилке
Ф — ферме
де
Пу

дней жизни
поражению м
степень умств
ние не будет
дут переведен
предотвратит
метаболизма
синтеза пигм
слабая пигме
концентраци
ряд фермент
аминокисло
Наличие
у гетерозиг
определенн
ми аллелям
фермента ф
тний по от
низме гетер
твами. Отс
гомозигот
патологич
кционал

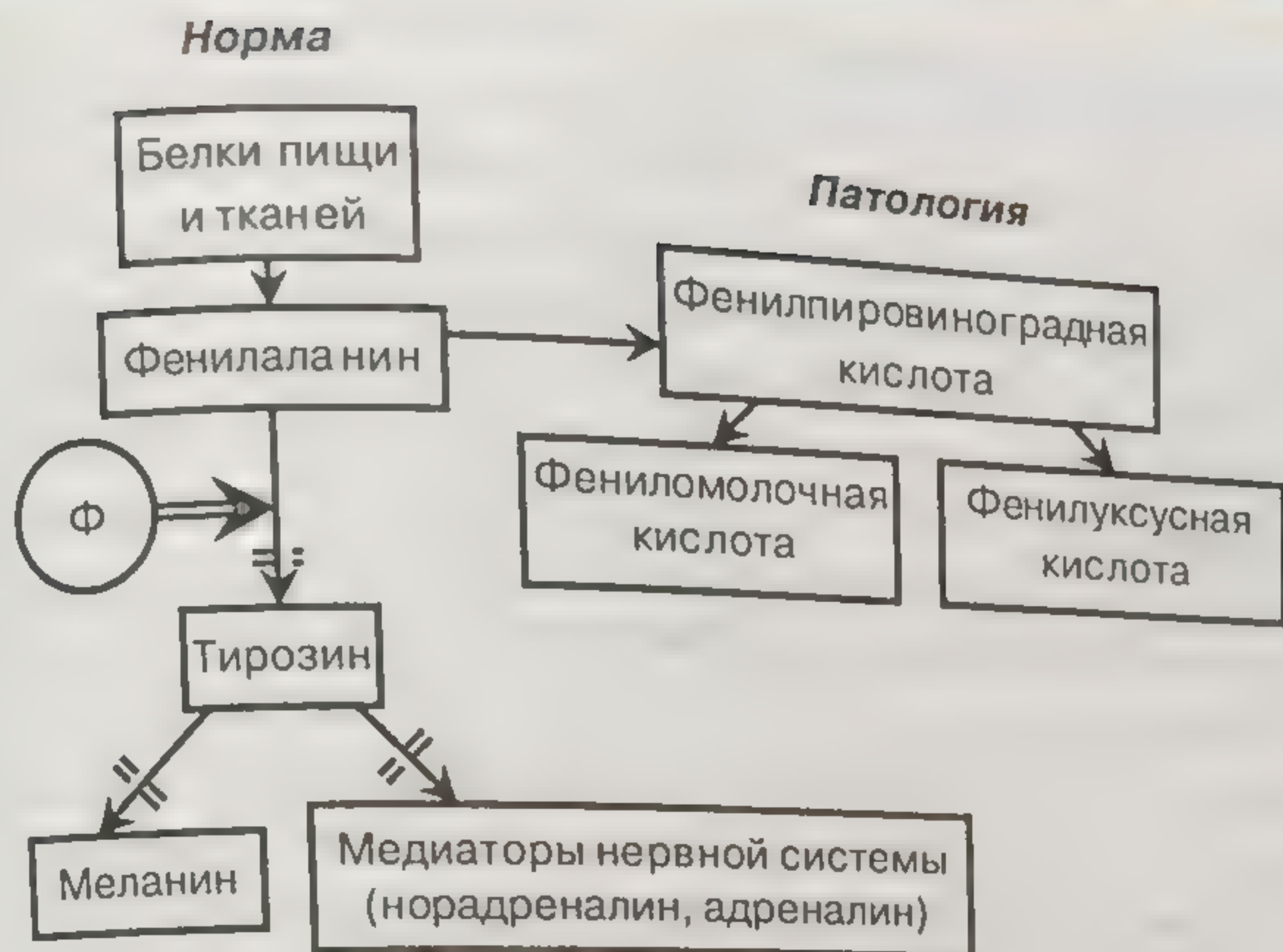


Рис. 8.2. Схема обмена аминокислоты фенилаланина при фенилкетонурии (по В.П. Эфроимсон и М.Г. Блюминой, 1978). Ф — фермент (фенилаланингидроксилаза), кодируемый геном, дефект в котором вызывает фенилкетонурию. Пунктиром обозначены метаболические блоки

дней жизни ребенка приводит к быстро прогрессирующему поражению мозга. В результате у детей наблюдается различная степень умственной отсталости. Если у больных детей заболевание не будет выявлено сразу после рождения, и больные не будут переведены с первых дней жизни на специальную диету, то предотвратить поражение мозга обычно не удастся. Нарушение метаболизма фенилаланина сопровождается также нарушением синтеза пигмента меланина, поэтому у больных наблюдается слабая пигментация волос и радужки глаз. Кроме того, высокая концентрация фенилаланина оказывает тормозящее влияние на ряд ферментных систем, участвующих в превращении других аминокислот, что вызывает судорожный синдром.

Наличие патологических признаков у гомозигот, а не у гетерозигот по гену ФКУ свидетельствует о существовании определенных отношений между нормальными и мутантными аллелями. Нормальный аллель гена, кодирующего синтез фермента фенилаланингидроксилазы, ведет себя как доминантный по отношению к мутантному, в результате чего в организме гетерозигот функционирует белок с нормальными свойствами. Отсутствие нормального аллеля в генотипе организма, гомозиготного по мутантному аллелю, приводит к развитию патологического состояния, обусловленного отсутствием функциональной активности у соответствующего белка.

Лечебная тактика при ФКУ состоит в своевременном переводе детей на специальную диету с резким ограничением фенилаланина. Длительность диетотерапии как основного метода лечения — до пубертатного возраста. На I этапе лечения больные дети должны получать пищу, не содержащую фенилаланин. Потребность в белках восполняется белковыми гидролизатами. Белковые гидролизаты вводят с фруктовыми и овощными соками, пюре, супами. На II этапе (после снижения уровня фенилаланина до нормы) наряду с белковыми гидролизатами начинают постепенно вводить продукты животного происхождения (молоко), но так, чтобы общее содержание фенилаланина в суточном рационе не превышало некоторого значения. В последующем, диета расширяется за счет продуктов с незначительным содержанием фенилаланина: фруктовых соков, меда, растительного масла, моркови, капусты, помидоров, яблок. Картофель и молоко ограничивают. Если такая диетотерапия проводится с первых месяцев жизни ребенка, то развитие умственной отсталости и другие проявления болезни предотвращаются. В результате лечения эти дети развиваются нормально, учатся в общеобразовательной школе.

Большое значение имеют вопросы диагностики и профилактики ФКУ. В настоящее уже в роддомах при первых подозрениях на ФКУ проводится первичное лабораторное тестирование. Используют, в частности, пробу Феллинга: несколько капель 10%-ного раствора треххлористого железа добавляют в свежую мочу ребенка. Появление сине-зеленого окрашивания предполагает наличие заболевания, и ребенок далее обследуется биохимическими методами, цель которых определить уровень фенилаланина в крови и поставить окончательный диагноз.

В настоящее время в большинстве развитых стран мира, в том числе и в России, существуют массовые просеивающие программы диагностики ФКУ среди новорожденных (скрининг ФКУ). Для этого несколько капель крови, взятой на 3—5-й день после рождения, на фильтровальной или хроматографической бумаге посылают из родильных домов в лаборатории, где с помощью любого из нескольких методов (микробиологического, хроматографического, флуорометрии) определяют содержание фенилаланина. При положительном результате проводится уточняющая биохимическая диагностика.

Поскольку для родственников больного ФКУ риск носительства гена ФКУ во много раз превышает частоту гетерозигот в населении, определение их генотипов является важным профилактическим мероприятием. Для выявления гетерозигот

... быть ис...
... рецесс...
... кодир...
... и вторич...
... по гену, ...
... активность ...
... даже отсутс...
... в сред...
... гетеро...
... для прове...
... заболе...
... установ...
... тест на ...
... ланино...
... скорост...
... Оди...
... с гете...
... с ф...
... бо...
... синтеза...
... всего...
... боле...
... механизмы ...
... лечебную та...

АУТ

Генетиче...
нии. Хорея...
мер тяжел...
с поздним...
в широки...
симптомы...
ловек выг...
ляются ст...
хаотическ...
и психиче...
танцующ...
ной. Реч...

может быть использован тот факт, что гетерозиготные носители некоторых рецессивных мутантных генов имеют сниженную активность кодируемых нормальным геном белков-ферментов, а также и вторичных метаболитов. Например, у людей, гомозиготных по гену, контролирующему возникновение галактоземии, активность затронутого мутацией фермента очень низкая или даже отсутствует. Но и у гетерозигот активность данного фермента в среднем на 30% ниже, чем в норме. Это позволяет выявить гетерозигот среди здоровых членов семьи, что очень важно для проведения мероприятий по профилактике наследственных заболеваний.

Для установления гетерозиготности по ФКУ важным является тест на изменение фенилаланина в крови при нагрузке фенилаланином (пищевой или внутривенной). Критерием является скорость понижения концентрации фенилаланина со временем. Однако этот способ не позволяет полностью выявить всех лиц с гетерозиготным фенотипом.

Пример с ФКУ показывает, через какие уровни проходит моногенная болезнь, начиная с нарушения генетического контроля синтеза белков и кончая развитием патологического состояния всего организма. ФКУ является одной из тех наследственных болезней, для которых удалось понять молекулярные механизмы патологии. Именно это позволило выработать лечебную тактику и успешно влиять на течение болезни.

3. ХОРЕЯ ГЕНТИНГТОНА КАК ПРИМЕР БОЛЕЗНИ АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНОГО ТИПА

Генетические болезни не всегда обнаруживаются при рождении. Хорея Гентингтона представляет собой классический пример тяжелого наследственного заболевания мужчин и женщин с поздним проявлением. Возраст начала заболевания варьирует в широких пределах, но в большинстве случаев отчетливые симптомы болезни проявляются к 30-ти годам. Поначалу человек выглядит вполне здоровым, лишь изредка на лице появляются странные гримасы. Затем возникают непроизвольные хаотические движения, особенно выраженные при физической и психической нагрузке. Позже появляется непроизвольная танцующая походка, которая становится все более мучительной. Речь затруднена в связи с вовлечением в патологический

процесс мышц языка и неба. У больного снижается интеллект, он не может выполнять простую повседневную работу. На более поздних стадиях наступает слабоумие и психоз. Отличающийся ранее хорошим здоровьем жизнерадостный человек превращается в безжизненную тень. Несмотря на то, что болезнь, прежде всего, поражает центральную нервную систему, больной умирает от сердечной или легочной недостаточности, поскольку часто оказывается прикован к постели.

Своим названием болезнь обязана психиатру Джорджу Гентингтону, который в 1872 г. подробно описал необычное наследственное заболевание, которое наблюдалось среди членов одной семьи из Нью-Йорка. У них прежде всего бросались в глаза двигательные нарушения. Эти симптомы и дали название болезни — хорей (от греч. *choros* — танец). Как сейчас показано, хорей Гентингтона — достаточно распространенное наследственное заболевание мозга. Популяционная частота этой болезни — 2—6 : 100 000.

В основе болезни лежит прогрессирующая дегенерация нейронов головного мозга, в первую очередь, полосатого тела, структуры, которая расположена в глубине мозга. Когда нейроны в полосатом теле отмирают, это приводит к непроизвольным хаотическим движениям. Почему при этом происходят психические нарушения — не вполне ясно.

Хорей Гентингтона — аутосомно-доминантное заболевание с пенетрантностью, близкой к 100%. На рис. 8.3 представлена родословная семьи со случаями хорей Гентингтона в нескольких поколениях. В 1993 г. был идентифицирован ген, ответственный за эту болезнь, кодирующий белок гентингтин. Он локализован на конце короткого плеча 4-й хромосомы. Оказалось, что ген даже в норме содержит область, в которой нуклеотидная последовательность представлена многократными повторами триплета цитозин-аденин-гуанин (ЦАГ). Число таких повторов в норме может варьировать от 9 до 35 раз. Но у больных хореей Гентингтона их число может достигать 250! Триплет ЦАГ кодирует аминокислоту глутамин, поэтому у больных белок гентингтин содержит сегмент, где эта аминокислота многократно повторяется. И чем больше ее повторов, тем раньше развивается болезнь и тем она тяжелее.

Таким образом, хорей Гентингтона относится к наследственным заболеваниям, при которых мутация гена состоит в многократном увеличении копий (экспансии) определенных триплетов. В настоящее время ученые изучают, почему экспансия приводит к столь трагическим последствиям. Предпо-

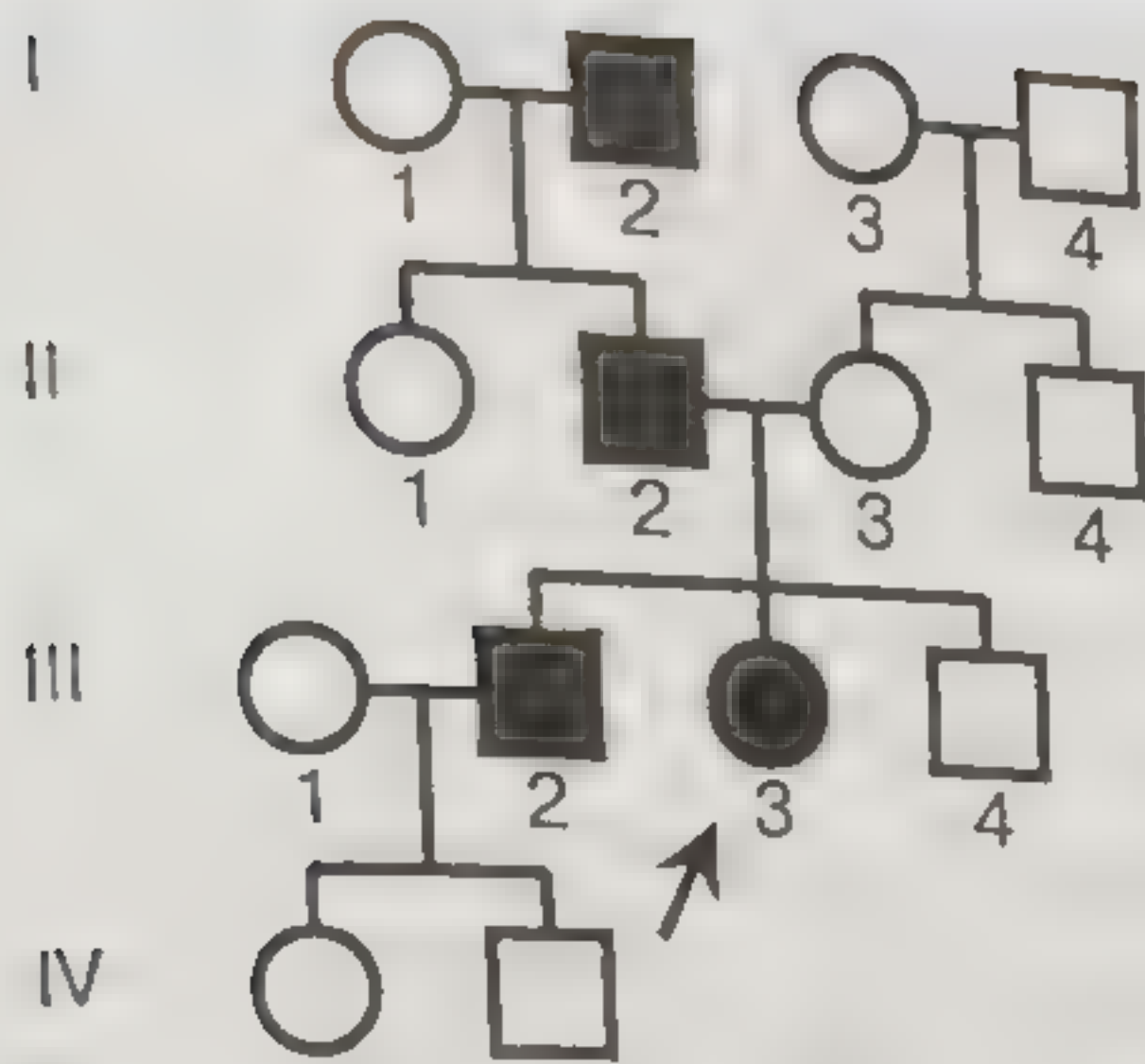


Рис. 8.3. Родословная со случаями хореи Гентингтона

лагается, что мутация в гене гентингтина вызывает изменение функции белка и его токсичность. Почему гентингтин становится токсичным именно в полосатом теле? Предполагается, что в полосатом теле нормальный гентингтин включает синтез определенных нейротропных факторов, нужных для работы мозга. Этот синтез прерывается, если в нейронах присутствует лишь мутантный белок.

К сожалению, в настоящее время нет возможности полностью предотвратить развитие болезни. Однако достигнуты существенные успехи в устранении последствий мутации для работы мозга. В нескольких лабораториях мира были разработаны способы введения в мозг больных генетически измененных клеток, которые способны синтезировать те нейротропные факторы, которые отсутствуют при болезни. Это оказывает благотворное действие на большинство пациентов.

Позднее проявление признаков болезни создает условия для ее передачи следующим поколениям. Описаны семьи, в которых хорея Гентингтона передавалась в течение нескольких поколений. Как и при других болезнях с аутосомно-доминантным типом наследования, хорея Гентингтона может встречаться в каждом поколении родословной, и распределение между больными и здоровыми в одном поколении часто составляет 1 : 1. Для детей, один из родителей которых страдает этим тяжелым заболеванием, вопрос о возможности заболеть в будущем имеет большое значение. Если у него нет еще признаков заболевания, то все равно вероятность заболеть для него составляет 50%, а вероятность того, что его ребенок будет поражен — 25%. В настоящее время появились молекулярно-генетические тесты, позволяющие обнаружить мутантный ген у членов семьи, где встречаются случаи хореи. Врачи пытаются помочь еще пока здоровым людям уменьшить вредоносное действие мутации.

4. СИНДРОМ ЛЕША-НИХАНА КАК ПРИМЕР БОЛЕЗНИ С Х-СЦЕПЛЕННЫМ НАСЛЕДОВАНИЕМ

Синдром Леша-Нихана (синоним — Х-сцепленная первичная гиперурикемия) относится к болезни, сцепленной с полом. Синдром характеризуется бесцельными и неуправляемыми движениями, умственной отсталостью, чаще всего глубокой, и психотическим поведением. Характерной чертой больных детей является аутоагрессия, нанесение самому себе увечий с серьезными самоповреждениями. Кроме того, больные имеют симптомы заболеваний суставов (подагры). Популяционная частота — неизвестна.

Синдром Леша-Нихана является, как и ФКУ, наследственным заболеванием обмена веществ (в форме нарушения обмена пуриновых и пиримидиновых азотистых оснований). Болезнь возникает из-за отсутствия фермента гипоксантин-гуанин-фосфорибозил-трансферазы (ГГФРТ), что в свою очередь обусловлено дефектом гена $Xq26-27$, локализованного в длинном плече Х-хромосомы. В результате в клетках больного блокируется превращение свободных пуриновых оснований в нуклеотиды. Эти нарушения приводят к повышению уровня мочевой кислоты (гиперурикемии) в крови и моче, к образованию камней в мочевыводящих путях, болезни почек, отложению солей мочевой кислоты в суставах. На определении содержания мочевой кислоты в моче и крови основана диагностика болезни Леша-Нихана. При раннем определении болезни имеется терапевтический эффект от применения специальных препаратов.

Для выявления гетерозигот среди женщин, родственников больного, можно использовать определение активности ГГФРТ в фибробластах кожи и клетках волосяных луковиц.

Синдром связан с рецессивной мутацией гена в Х-хромосоме и встречается только у мужчин, у которых всего одна Х-хромосома. У женщин, у которых имеется две Х-хромосомы, дефект гена в одной из них компенсируется нормальным геном другой.

Ген синдрома Леша-Нихана был одним из первых, для которых были выявлены многочисленные мутантные формы. В настоящее время для этого синдрома возможна ДНК-диагностика.

5. СИНДРОМ ЛОМКОЙ Х-ХРОМОСОМЫ

Синдром ломкой Х-хромосомы (синоним — синдром Мартина-Белла) является одной из наиболее часто встречающихся форм умственной отсталости детей, наследуемых моногенно.

Исследования,
его частота соп
ставляет 1 : 123
заболевание Х-с
мужчины (рис.
фенотип этого
Для больш
умеренная или
в 10—15% сл
нии. Приблиз
отсталость в
достаточно х
выполнять не
имеют опреде
увеличенная
пыренные уш
нижняя челк
голубыми гл
этот синдром
признакам. З
ность. У дете
ной недостат
ются простр
левая ориен
дефицит, к
и манипул
довании ча
В ряде слу

Исследования, проводимые во многих странах, показали, что его частота сопоставима лишь с частотой синдрома Дауна и составляет 1 : 1250 — 1 : 5000 среди лиц мужского пола. Это заболевание X-сцепленного рецессивного типа, которым болеют мужчины (рис. 8.4). Однако у женщин, гетерозиготных носителей мутантного гена, в слабой форме также может проявляться фенотип этого заболевания.

Для большинства случаев при этом синдроме характерна умеренная или заметно выраженная умственная отсталость, но в 10—15% случаев она достигает степени глубокой олигофрении. Приблизительно в таком же проценте случаев умственная отсталость выражена очень слабо. Большинство пациентов достаточно хорошо адаптируются в обществе и в состоянии выполнять несложную работу. Внешние особенности больных имеют определенное диагностическое значение. Это несколько увеличенная окружность головы, высокий лоб, большие оттопыренные ушные раковины, тонкий длинный нос, увеличенная нижняя челюсть. Кроме того, обычно это блондины со светлоголубыми глазами. Среди других форм умственной отсталости этот синдром выделяется по некоторым нейропсихологическим признакам. Это дефицит внимания, гиперактивность и тревожность. У детей даже при не резко выраженной интеллектуальной недостаточности с большим трудом и отставанием развиваются пространственные представления и формируется правоплево-левая ориентация. Имеется значительный зрительно-моторный дефицит, который проявляется, в частности, при рисовании и манипулировании объектами. При неврологическом обследовании часто выявляются симптомы мышечной гипотонии. В ряде случаев имеет место судорожный синдром.

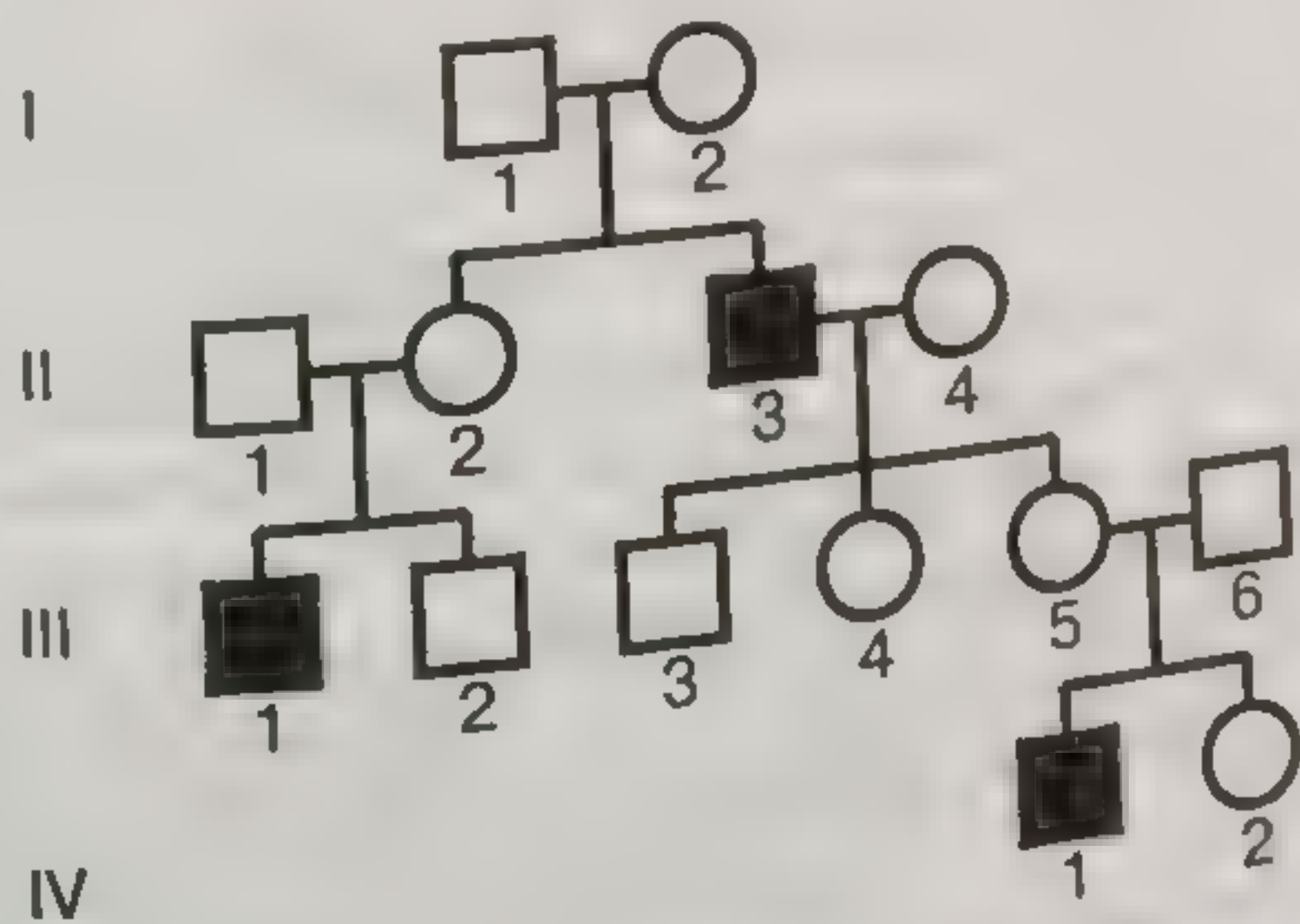


Рис. 8.4. Родословная со случаями синдрома ломкой X-хромосомы

Характерно отставание в речевом развитии. Речевые нарушения полиморфны, наиболее часто наблюдаются резко выраженные формы дизартрии. Несмотря на наличие речедвигательных расстройств, темп речи часто ускорен. По мере развития фразовой речи нередко появляются персеверации — нарушения, напоминающие заикание, и состоящие в повторении слогов, слов и фраз. В дальнейшем дети с большим трудом овладевают навыками счета и письма. Словарный запас в устной речи хороший, речь достаточно грамотная.

У детей может развиваться аутизм. Частота случаев аутизма при этом синдроме по разным данным варьирует от 5 до 60%. Не очень понятно, однако, какую часть составляет этот синдром от всех случаев аутизма. При обследовании детей с аутизмом в одних группах вообще не выявлено случаев синдрома ломкой X-хромосомы, в других он оказался достаточно высоким (до 20%). К сожалению, большинство этих данных было получено еще до того, когда для более точной диагностики стало применяться молекулярное зондирование синдрома.

Синдром ломкой X-хромосомы известен давно благодаря цитогенетическим исследованиям, при которых у таких больных обнаруживаются разрывы в длинном плече X-хромосомы. В этом же месте, в области Xq27, обнаружен ген FRM1, в котором у больных имеется мутация в виде многократных повторов триплета цитозин-гуанин-гуанин (ЦГГ). Этот ген и у здоровых людей характеризуется высоким уровнем повторов (число повторов ЦГГ у разных людей варьирует от 6 до 40). Хромосомы, содержащие 50—200 повторов, считаются уже «премутацией». А у больных людей число копий сильно выше (1000 и более). Повторы затрагивают регуляторную область гена, и поэтому мРНК и, соответственно, белок перестают синтезироваться. Предполагается, что мутация в этом гене приводит к аномалиям в морфологии и функционировании головного мозга. В частности, показано, что этот ген критичен для созревания нервных окончаний дендритов нейронов. Наиболее пораженными оказываются те отделы мозга, в которых FRM1 белок в норме наиболее концентрирован.

Таким образом, синдром ломкой X-хромосомы — это пример заболевания с мутацией экспансии, при которой патологически увеличивается число повторов одного триплета в кодирующих или регуляторных участках гена. Благодаря расшифровке последовательности нуклеотидов в мутантном гене, стала возможна ДНК-диагностика этого синдрома. Это очень важно, поскольку из-за отсутствия ярко выраженных признаков ранняя диагностика этого заболевания затруднена.

Задание 8.1. Изучите литературу. Составьте краткое резюме по следующим вопросам:

1. Частота встречаемости.
2. Встречаемость.
3. Фенотипические проявления.
4. Генетическая природа.
5. Цитологические изменения.
6. Зависимость от пола.
7. Тип наследования.

Пояснение. На примере этого синдрома кратко описаны все основные моменты, которые должны быть отражены в описании любого генетического заболевания (см. табл. 8.1).

Краткое описание

Пункты схемы	
1	1 : от бо
2	1M не
3	Ос сп п в ч р у л

Практическая работа

Задание 8.1. Клинико-генетические особенности фенилкетонурии.

Изучите литературный материал по фенилкетонурии. Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей ФКУ согласно предлагаемой схеме:

1. Частота встречаемости.
2. Встречаемость у разных полов.
3. Фенотипические признаки (клиническая картина).
4. Генетические нарушения.
5. Цитологические и биохимические дефекты.
6. Зависимость от возраста родителей.
7. Тип наследования.

Пояснение к заданию 8.1.

На примере этого задания поясним, как следует составлять краткие описания наследственных болезней, чтобы они содержали всю ценную медико-генетическую информацию. Такое описание может быть сделано с использованием материала, предложенного выше, а также с привлечением дополнительной литературы. Описание удобно сделать в форме таблицы (см. табл. 8.1).

Таблица 8.1

Краткое описание клинико-генетических особенностей фенилкетонурии

Пункты схемы	Фенилкетонурия
1	1 : 10 000 среди новорожденных, 2—4% среди умственно отсталых пациентов, концентрируется среди тяжелых больных
2	1М : 1Ж (различий в частоте у мужского и женского пола не наблюдается)
3	Основные фенотипические признаки у новорожденных: специфический запах («мышиный», «затхлый»), судороги по типу малой эпилепсии, уменьшение пигментации кожи, волос, радужной оболочки глаз. В последующем соматическое развитие ребенка мало страдает, но психическое развитие и моторика все больше отстают, развивается умственная отсталость. Только 0,5% больных в отсутствие лечения сохраняют нормальный интеллект. В характере выявляется импульсивность и резкая возбудимость

Пункты схемы	Фенилкетонурия
4	Моногенное заболевание, вызванное аутосомно-рецессивной генной мутацией. Имеется несколько форм ФКУ. Для классической формы характерна мутация в гене короткого плеча 12-й хромосомы
5	В основе болезни лежит генный дефект фермента фенилаланингидроксилазы, участвующего в процессе превращения аминокислоты фенилаланина в тирозин. Патологические симптомы развиваются вследствие накопления в организме токсических продуктов аномального обмена фенилаланина (полезно дать схему измененного метаболизма). Лечение фенилкетонурии состоит в своевременном переводе детей на специальную диету с резким ограничением содержания фенилаланина
6	Не наблюдается
7	Наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Родители больных в 100% случаев являются гетерозиготными носителями мутантного гена. Сами больные являются гомозиготами по гену фенилкетонурии. Частота гетерозиготного носительства гена в популяции здоровых людей составляет около 1 : 50

Задание 8.2. Наследование аутосомно-рецессивных болезней.

Задача 1. Если у здоровых родителей родился ребенок с ФКУ, какова вероятность того, что второй ребенок в этой семье тоже будет болен?

Задача 2. В городе проживает 5 000 000 человек. Используя среднестатистические данные, рассчитайте, сколько среди них больных ФКУ и сколько гетерозиготных носителей ФКУ? Сколько человек не несут гена ФКУ? Во сколько раз количество гетерозиготных носителей ФКУ превышает число больных ФКУ? Во сколько раз число генетически нормальных людей превышает число людей с геном ФКУ?

Задача 3. У ребенка рано выявили ФКУ, и после лечения он развивался нормально. Будут ли его дети страдать этой болезнью?

Задача 4. Проанализируйте родословную семьи с ФКУ (рис. 8.1). Определите генотипы членов семьи по гену ФКУ.

Прокомментируйте негативные последствия близкородственного брака.

Задание 8.3. Клинико-генетические особенности хорей Гентингтона.

Изучите литературный материал по хорее Гентингтона. Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей хорей Гентингтона согласно схеме, приведенной в задании 8.1.

Задание 8.4. Наследование аутосомно-доминантных болезней.

Задача. У родителей, один из которых болен хореей Гентингтона, старшая дочь страдает этой же болезнью. Какова вероятность того, что младший сын, которому пока еще 20 лет, тоже будет болен? Что вы могли бы сказать еще одному брату, возраст которого 40 лет, предполагающему вступить в брак, если бы он обратился к вам с вопросом о риске для себя и детей?

Задание 8.5. Клинико-генетические особенности синдрома ломкой X-хромосомы.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома ломкой X-хромосомы по предложенной выше схеме.

Задание 8.6. X-сцепленное рецессивное наследование.

Задача 1. У здоровых родителей рождается сын с синдромом ломкой X-хромосомы. Он умирает в детстве. Кроме него в семье еще четверо детей — два мальчика и две девочки, все здоровы. Есть ли вероятность рождения в этой семье больных внуков?

Задача 2. В семье рождается умственно-отсталый мальчик. Бабушка по материнской линии обнаруживает сходство между его заболеванием и заболеванием своего младшего брата. Может ли быть умственная отсталость у ребенка наследственной? Может ли быть X-сцепленной рецессивной?

Задание 8.7. Клинико-генетические особенности мышечной дистрофии Дюшенна.

Рецессивный, сцепленный с X-хромосомой тип наследования характерен также для мышечной дистрофии Дюшенна. Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей этой болезни по предложенной выше схеме.

Контрольные вопросы

1. Какие из следующих болезней с нарушениями интеллекта: фенилкетонурия, галактоземия, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Дауна, хорей Гентингтона, болезнь Тея-Сакса относятся к аутосомно-рецессивным заболеваниям?
2. Какие из следующих болезней: синдром Леша-Нихана, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Дауна, хорей Гентингтона относятся к X-сцепленным рецессивным заболеваниям?
3. Объясните, почему гетерозиготы по мутации гена, приводящей у гомозигот к ФКУ, остаются здоровыми.
4. Если у матери, вынашивающей ребенка, выявленная в детстве ФКУ была вылечена, но в ее крови еще содержится избыточное количество фенилаланина, может ли это нанести вред плоду? Что вы знаете о фенилаланиновой эмбриопатии?
5. Что такое спорадический случай для наследственного заболевания? Объясните на примере хорей Гентингтона.
6. Какова пенетрантность хорей Гентингтона? Что это означает для носителя гена хорей Гентингтона?
7. Какие из следующих болезней имеют наибольшее распространение: фенилкетонурия, хорей Гентингтона, болезнь Тея-Сакса, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Дауна?

ХРОМОСО

1. Общая х
2. Синдром
3. Синдром
4. Синдром
5. Синдром

Цель заня
специфику х
твенной отст

Мотиваци
аномалий, п
ре нарушен
в ходе корре
твенные заб
отклонения

Форма ра
преподават

Порядок

♦ изучи
терат

А.Г. 3

♦ после

♦ офор

Содерж

♦ разб

боле

♦ реш

Содерж

♦ назн

♦ ном

♦ кра

♦ рец

Практическое занятие 9

ХРОМОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

1. Общая характеристика болезней
2. Синдром Дауна
3. Синдром Клайнфельтера
4. Синдром трипло-Х
5. Синдром Шерешевского-Тернера

Цель занятия: проанализировать на конкретных примерах специфику хромосомных болезней, сопровождающихся умственной отсталостью.

Мотивация: иметь представление о причинах хромосомных аномалий, приводящих к умственной отсталости, о характере нарушений в организме при таких аномалиях; учитывать в ходе коррекционного процесса тот факт, что многие наследственные заболевания мозга являются синдромами, т. е. имеют отклонения в работе не только мозга, но и других органов.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. IV);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ разбор причин и симптоматики различных хромосомных болезней, сопровождающихся умственной отсталостью;
- ♦ решение задач.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткий анализ болезней по стандартной схеме;
- ♦ решение задач.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНЕЙ

Причиной развития болезней с мозговыми расстройствами могут быть не только генные мутации, т. е. повреждение ДНК на уровне одного гена, но и более обширные структурные изменения хромосом (хромосомные мутации), а также аномалии числа хромосом (геномные мутации). Болезни, вызванные такого сорта мутациями, называют болезнями хромосомного типа. Среди всех больных с умственной отсталостью частота с хромосомными формами составляет приблизительно половину. Среди болезней хромосомного типа наиболее известен синдром Дауна, при котором в генотипе больных имеется лишний материал хромосомы 21 (целая хромосома или некоторая ее часть). Случаи, когда в генотипе человека имеются три одинаковые хромосомы вместо двух, называют трисомиями. К тяжелым синдромам приводят не только трисомия по 21-й хромосоме, но и трисомии по половым хромосомам (X+Y-хромосомам). Клиническая картина почти всех хромосомных болезней включает нарушение интеллекта и множественные пороки развития внутренних органов. Внутриутробное недоразвитие мозга имеет место практически у всех детей с трисомиями и несбалансированными аутосомными перестройками. У больных с патологией в половых хромосомах олигофрения может отсутствовать. При синдромах Клайнфельтера и Шерешевского-Тернера умственной отсталостью страдает около 50% больных, дефект обычно достигает степени дебильности. Олигофренией страдают многие женщины с трисомией X, но дефект редко достигает глубокой степени. Развитие умственной отсталости при трисомиях говорит о том, что олигофрения может возникать как по причине недостатка генетического материала, так и при его избытке.

Хромосомные болезни с геномными нарушениями. Любая из аутосом, если имеется в избытке, может быть причиной отклонения в развитии организма. Чаще всего это чревато ранней гибелью эмбрионов и спонтанными абортами. Особенно это касается крупных аутосом. Чаще выживает плод с аномалиями мелких аутосом, но при этом и он имеет многочисленные пороки развития. Кроме синдрома Дауна с трисомией по 21-й хромосоме (генотип 47, XX, +21 или 47, XY, +21), известны и другие. Среди них синдром Патау с трисомией по 13-й хромосоме (генотип 47, XX, +13 или 47, XY, +13) и синдром Эдвардса с трисомией по 18-й хромосоме (генотип 47, XX, +18 или 47, XY, +18). Однако большинство детей с синдромами Эдвардса и Патау умирает на первом году жизни.

Заболевания, вызванные изменением числа хромосом, не являются истинно наследственными, поскольку у родителей они, как правило, отсутствуют. Их причиной служит нарушение механизма, посредством которого наследственный материал передается от родителей потомству. Одним из таких нарушений является нерасхождение гомологичных хромосом в мейозе во время гаметогенеза. Если нерасхождение какой-либо пары хромосом происходит в организме матери, то образуется яйцеклетка с избыточным числом хромосом, а если в организме отца, то аномальными по числу хромосом становятся сперматозоиды. К примеру, трисомный вариант синдрома Дауна возникает, если яйцеклетка с двумя 21-ми хромосомами оплодотворяется нормальным сперматозоидом, несущим одну 21-ю хромосому, и тогда в образующейся зиготе вместо обычной пары образуется три 21-е хромосомы (трисомия).

Некоторые вопросы о происхождении хромосомных болезней еще не получили ответа. По-прежнему неясно, чем же вызываются нарушения в механизме мейоза. Статистика показала, что опасность рождения ребенка с синдромом Дауна резко увеличивается с возрастом матери: средний возраст матерей пораженных детей равен 37 годам, а в возрасте 45 лет частота случаев рождения детей с синдромом Дауна достигает 1 : 50, в то время как средняя частота составляет 1 : 600—700. Предполагается, что отклонения в мейозе вызываются накоплением какого-то продукта обмена веществ в яйцеклетках немолодых женщин. Не исключено и то, что у некоторых матерей активируется ген, повышающий вероятность нерасхождения хромосом. Такой ген известен у дрозофилы. Если это так, то можно говорить и о генетической предрасположенности к ошибкам мейоза.

Частота геномных болезней, как видно из цифр, приведенных для синдрома Дауна, высокая. Кроме того, в среднем один из 300—400 новорожденных имеет и какой-либо из синдромов, обусловленных аномальным числом половых хромосом. Это синдром Клайнфельтера (обычно с генотипом 47, XXY), синдром Шерешевского-Тернера (он обусловлен хромосомным набором 45, XO), синдром трисомии X (синоним трипло-X) (обычно с 47, XXX) и др. На рис. 9.1 изображены последствия нерасхождения половых хромосом у матери. В этом случае появляется яйцеклетка с двумя X-хромосомами и яйцеклетка без X-хромосомы. После оплодотворения таких яйцеклеток нормальным спермием может образоваться три типа организмов:



Рис. 9.1. Последствия нерасхождения гомологичных хромосом при образовании яйцеклеток.

Нерасхождение хромосом в материнском организме приведет к образованию яйцеклеток либо с двумя Х-хромосомами, либо совсем без них. В зависимости от того, какими сперматозоидами они будут оплодотворены, такие яйцеклетки могут дать начало разным хромосомным заболеваниям



Рис. 9.2. Последствия нерасхождения гомологичных хромосом при образовании сперматозоидов.

Оплодотворенная яйцеклетка получит либо две Х-хромосомы и одну Y-хромосому, либо только одну Х-хромосому. В обоих случаях возникнут хромосомные болезни

с тремя X-хромосомами (трисомия), с двумя X-хромосомами и одной Y-хромосомой (трисомия) или всего с одной X-хромосомой (моносомия). У детей с такими генотипами развивается, соответственно, синдром трисомии X (синоним — синдром трипло-X), синдромы Клайнфельтера и Шерешевского-Тернера. Теоретически возможно и образование зиготы без X-хромосомы, с одной только Y-хромосомой, но среди родившихся детей такой случай ни разу не был обнаружен. Это, видимо, связано с тем, что для нормального функционирования клеток необходима хотя бы одна X-хромосома, без этого зародыш погибает на очень ранних стадиях развития. Если нерасхождение половых хромосом произошло в организме отца, то оплодотворение нормальных яйцеклеток спермией с дефектным генотипом вызывает синдром Клайнфельтера или Шерешевского-Тернера (рис. 9.2).

Как видно из рисунков, зигота с набором XXU может возникнуть из-за аномалии гаметогенеза любого из родителей. Можно ли выяснить, у кого из родителей имеет место нарушение? В одном случае это удалось. Больной с синдромом Клайнфельтера был дальтоником; было также известно, что дальтонизмом страдала и его мать, отец же обладал нормальным зрением. Ген дальтонизма, как известно, находится в X-хромосоме и рецессивен (т. е. его действие не проявляется в присутствии другой X-хромосомы с нормальным аллелем этого гена). Очевидно, что в этой семье ген дальтонизма был привнесен обеими материнскими X-хромосомами, но никак не отцовской X-хромосомой; в противном случае отец должен был быть дальтоником. Поскольку больной унаследовал обе X-хромосомы от своей матери, то именно в ее организме произошел аномальный мейоз. Подробнее см. анализ этого случая в разделе «Практическая работа».

Отклонения в числе хромосом, как известно, возникают не только во время образования гамет, но и при развитии зародыша (см. практическое занятие 2). На ранних стадиях развития зародышевые клетки активно делятся митозом, при котором каждая клетка получает одну хроматиду от каждой из 46 удвоенных хромосом. Однако иногда случается, что дочерняя клетка получает сразу две хроматиды, например, 21-й хромосомы или какой-либо другой. Такая клетка способна дать начало целой линии делящихся клеток, у которых эта хромосома будет представлена избыточным числом. В развивающемся из такого зародыша организме клетки будут иметь разные хромосомные наборы, поэтому его называют «мозаичным».

При мозаичной форме синдрома Дауна одни клетки больного имеют нормальный генотип с двумя 21-ми хромосомами, а другие — с тремя. Аналогично при мозаичной форме синдрома Клайнфельтера в организме имеются клетки с хромосомным набором и XY и XXY. «Мозаичные» женщины с синдромом Шерешевского-Тернера содержат клетки XX и XO, но могут иметь и клетки XX и XXX и XO. Среди больных с аномалиями в числе половых хромосом «мозаичный» вариант встречается не в меньшей степени, чем регулярные трисомии.

Хромосомные болезни со структурными аномалиями хромосом. Описаны случаи, когда больные, например, с синдромом Дауна имеют обычное число хромосом, но структура некоторых хромосом нарушена. Это транслокационные варианты синдрома Дауна. В этих случаях добавочный хромосомный материал присутствует не в виде лишней хромосомы (трисомии 21), а присоединен к другой хромосоме в виде куска 21-й хромосомы, т. е. имеет место транслокация 21-й хромосомы на какую-либо другую хромосому. Транслокационный вариант встречается в 25% всех случаев синдрома Патау и в 5% случаев синдрома Дауна, но практически не встречается при синдроме Эдвардса. Существование транслокационного варианта синдрома Дауна и других геномных болезней показывает, что эти заболевания связаны не столько с числом хромосом в клетке, сколько с присутствием дополнительного хромосомного материала.

При транслокации отщепление фрагментов хромосомы сопровождается их перемещением. В случае взаимной транслокации происходит отщепление фрагментов от двух негомологичных хромосом и их последующий взаимный обмен. Такая транслокация не приводит к потере хромосомного материала и поэтому называется *сбалансированной транслокацией*. Она обычно встречается у родителей больных. В мейозе у таких родителей одни гаметы могут получить обычный набор хромосом, другие меньшее число хромосом, но практически полное количество генов из-за прикрепления хромосомного материала одной хромосомы к другой; это опять будет сбалансированная транслокация. Однако возможна и такая гамета, в которой появится двойная доза генов (см. рис. 2.6). Таким образом, после мейоза в организме, который внешне выглядит обычным, но несет сбалансированную транслокацию, может возникнуть несбалансированная гамета и родиться ребенок с транслокационным вариантом болезни.

Делеции являются другим распространенным типом хромосомных перестроек при наследственных болезнях. При де-

лечениях отщепляется и утрачивается часть хромосомы. Такие нарушения, особенно если они затрагивают значительные количества генетического материала, могут оказаться летальными, поэтому крупные делеции встречаются редко. С делецией части X-хромосомы связан один из вариантов синдрома Шерешевского-Тернера, в этом случае больные имеют обычное число хромосом и геномную формулу 46, XX, del X.

У людей с хромосомными болезнями к значительным нарушениям развития добавляется бесплодие. Поэтому такие аномалии, как правило, ограничены только одним поколением и не передаются из поколения в поколение. Однако это справедливо главным образом для случаев геномных нарушений (с изменением числа хромосом). Для случаев же хромосомных перестроек описаны родословные, в которых в разных поколениях встречаются родственники с одними и теми же синдромами.

2. СИНДРОМ ДАУНА

Синдром Дауна встречается примерно в одном случае на каждые 650 новорожденных. В спонтанно абортированных эмбрионах эта величина еще выше — 1 синдром Дауна на 150 зачатий. Таким образом, он является одной из наиболее часто встречающихся патологий, сопровождающихся умственной отсталостью. Статистика утверждает, что отношение полов детей с этой патологией такое же, как в среднем среди всех новорожденных, т. е. близко к 1М : 1Ж. Это далеко не новое заболевание. Люди с внешними чертами, характерными для синдрома Дауна, встречаются на картинах европейских художников эпохи Возрождения (XIV—XVI вв.). Как заболевание с определенными клиническими признаками оно было впервые описано в 60-х годах XIX в. английским невропатологом Джоном Дауном, обследовавшим группу больных со сходными симптомами. С тех пор продолжают попытки выяснить его причины и помочь больным.

Фенотип синдрома Дауна представляет собой сочетание многих нарушений. В первую очередь на себя обращают внимание черепно-лицевые аномалии: своеобразный (монголоидный) разрез глаз, эпикант (особая складка у внутреннего угла глаза), открытый рот и большой язык. Размеры черепа, как правило, уменьшены, а затылок уплощен. Почти постоянным симптомом являются деформированные ушные раковины. У многих больных имеется поперечная ладонная складка на одной или

обеих руках и аномалии кожного узора на пальцах. Очень часты аномалии зрения — косоглазие и катаракта. Одними из постоянных симптомов являются пороки развития внутренних органов: пороки сердца, сосудистой системы, иммунной системы, желудочно-кишечного тракта. Пороки развития сердца и желудочно-кишечного тракта, а также частые простудные заболевания, которые представляют большую опасность для больных из-за слабой иммунной системы, в значительной степени определяют продолжительность жизни. Больные с синдромом Дауна живут недолго, за редким исключением около 30 лет, но это существенно больше того, что было раньше.

Все описанные выше симптомы встречаются с разной степенью экспрессивности и пенетрантности. Например, монголоидный разрез глаз встречается в 80% случаев, катаракта в 65% случаев, косоглазие в 30% случаев, пороки сердца — в 60% случаев. Исключение составляют мышечная гипотония и умственная отсталость, являющиеся наиболее постоянными признаками синдрома. Они встречаются практически в 100% случаев. Поэтому изучению патологии нервной системы при синдроме Дауна уделяется наибольшее внимание.

Больные имеют психические отклонения уже при рождении, и их дальнейшее умственное развитие идет крайне медленно. В школьном возрасте психические дефекты характеризуются глубоким или выраженным недоразвитием интеллектуальной сферы, на фоне которого отмечается относительная сохранность простых форм поведения, эмоциональных реакций, способности к механическому запоминанию и подражанию. У 10% больных случаются приступы эпилепсии. Интеллектуальная недостаточность обычно сопровождается выраженной речевой недостаточностью. В раннем возрасте дети имеют проблемы с различением слов по звучанию. У них задерживается формирование пассивного и активного словаря. Речевые нарушения можно рассматривать как часть общей патологии нервной системы, в которую входят нарушения и распознавания и памяти. Эти нарушения усугубляются нарушениями моторики речевого аппарата и анатомическими аномалиями верхней челюсти и языка. Это служит причиной стойких дефектов звукопроизношения.

Специальные исследования выявляют при синдроме Дауна микроцефалию на уровне полушарий головного мозга, мозжечка и ствола. В головном мозге уменьшено число нейронов и нарушены нейронные связи. Нарушения возникают еще в эмбриогенезе, но дегенерация нейронов продолжается

и после рождения. К 30-ти годам обычно начинается быстрое старение организма, и часто развиваются симптомы болезни Альцгеймера (предстарческое слабоумие). Точно механизмы нейродегенерации при синдроме Дауна не известны, но предполагается, что в нейронах больных активированы процессы запрограммированной клеточной смерти — апоптоза.

Синдром Дауна — это чаще всего полная трисомия по 21-й хромосоме, и она имеется, у более чем 90% больных. Геномная формула для трисомного варианта — 47, XX, +21 или 47, XY, +21 (в зависимости от пола). Кроме трисомного варианта синдрома Дауна имеются еще транслокационный и мозаичный, но они встречаются существенно реже. На транслокационный вариант приходится около 5% случаев, и еще около 4% случаев приходится на мозаичный вариант (см. ниже).

Механизм возникновения полной трисомии при синдроме Дауна исследован достаточно детально. Причина лежит в нерасхождении пары 21-х хромосом во время мейоза. Долгое время считалось, что неправильное расхождение хромосом происходит лишь при формировании яйцеклетки. Поэтому большую частоту заболевания у детей связывали только с организмом матери. Такое мнение вполне объяснимо и оправдано, если учесть, что женские половые клетки начинают мейоз еще до рождения девочек и поэтому являются самыми старыми клетками организма. Сравнительно недавно было показано, что нерасхождение 21-х хромосом происходит и в сперматогенезе у мужчин. Полная статистика выглядит следующим образом. Около 85% случаев трисомий зиготы происходит «по вине» яйцеклеток, из-за нерасхождения 21-х хромосом у матери. Происходит оно чаще всего во втором делении мейоза (75%). Нерасхождение хромосом в первом делении мейоза встречается реже (25%). Однако 9% полных трисомий зиготы связано с наличием дополнительной 21-й хромосомы в сперматозоидах. В организме мужчин нерасхождение в первом и во втором делении мейоза встречается одинаково часто. Остальные около 5% трисомий вызвано нарушениями митоза в предшественниках половых клеток, что также приводит к лишней хромосоме в яйцеклетках или сперматозоидах.

Большое число наблюдений показывает, что нерасхождение хромосом в мейозе у матери зависит от ее возраста (табл. 9.1). Эта зависимость нарастает постепенно. В группе, где возраст матерей не достиг 30 лет, частота синдрома Дауна почти не меняется с возрастом матери, затем она начинается увеличиваться и после 35 лет резко возрастает. Врачи рекомендуют

матерям, находящимся в критическом возрасте, проводить до-
 родовую диагностику хромосомных нарушений у плода. Цель
 такой диагностики — получить шанс прервать беременность
 при необходимости. Появление ошибок гаметогенеза у отца от
 возраста почти не зависит.

Таблица 9.1

**Зависимость частоты синдрома Дауна
 у детей от возраста матерей**

Возраст матери, лет	Частота
До 30	1 : 1200
От 30 до 34	1 : 600
От 35 до 39	1 : 200
От 40 до 44	1 : 80
После 45	1 : 30

При мозаичном варианте синдрома Дауна в организме боль-
 ного имеются как нормальные клетки с 46 хромосомами, так
 и клетки с 47 хромосомами (с трисомией-21). Геномная формула
 при мозаичном варианте 46, XX / 47, XX, +21 или 46, XY / 47,
 XY, +21 (в зависимости от пола). Патология обусловлена при
 этом варианте болезни клетками с трисомией, хотя они состав-
 ляют лишь часть от общего числа клеток в организме, а другую
 часть составляют нормальные диплоидные клетки. Клиничес-
 кие признаки при этом варианте синдрома практически такие
 же, как и при полной трисомии, но степень их выраженности
 варьирует в зависимости от процента аномальных клеток. «Мо-
 заики» с равной вероятностью встречаются во всех возрастных
 группах родителей. Это вполне объяснимо, поскольку такие
 формы образуются из нормальной зиготы и не связаны с про-
 цессами в родительском организме. Их причина — случайное
 нерасхождение хроматид в одной из эмбриональных клеток при
 митозе на ранних стадиях эмбриогенеза.

Что касается транслокационного варианта синдрома Дауна,
 то он чаще всего возникает в результате так называемых Ро-
 бертсоновских транслокаций. Вначале они появляются у фено-
 типически здоровых родителей как сбалансированная форма,
 а от родителей к ребенку переходят уже в несбалансированной
 форме. При гаметогенезе у родителя с такого рода сбаланси-
 рованной транслокацией может образоваться много разных типов
 гамет, но практически их число сводится в четырем. На рис. 2.6

показаны возможные типы гамет и зигот в случае брака между нормальным родителем и родителем со сбалансированной 21q/D транслокацией. На этом рисунке хромосома 21 обозначена черным. Зигота А у таких родителей представляет собой зиготу с нормальным кариотипом. Зигота Б имеет моносомию и поэтому нежизнеспособна. Зигота В, в которой помимо двух гомологичных 21-х хромосом есть еще одна 21-я, прикрепленная к хромосоме D, фактически является трисомной, хотя и содержит 46 свободных хромосом. Именно из такой зиготы развивается индивидум с транслокационным вариантом синдрома Дауна. Зигота Г имеет только одну свободную хромосому 21, а другая прикреплена к хромосоме D; это опять случай сбалансированной транслокации. Развившийся из такой зиготы организм вновь становится носителем транслокационного варианта синдрома Дауна. Необычный хромосомный набор может послужить и причиной выкидышей. Таким образом видно, что транслокационный вариант синдрома Дауна может возникать у потомков внешне здоровых родителей со сбалансированной транслокацией, чьи родственники по боковой линии могут быть поражены. Чаще всего больные с транслокационным вариантом синдрома Дауна имеют геномные формулы, соответствующие Робертсоновским транслокациям, например, 46, XX, t(21q/21q) или 46, XX, t(21q/D).

Хромосома 21, с которой связан синдром Дауна, самая маленькая по размерам в геноме человека, и в настоящее время она детально изучена. Число обнаруженных в ней генов невелико — около двухсот. Гены концентрируются главным образом на конце длинного плеча. Синдром Дауна, подобно другим трисомиям, вызван, по-видимому, дисбалансом продуктов генов, а именно увеличением количества продуктов генов 21-й хромосомы по отношению к продуктам генов других хромосом. Предполагается, что из-за относительно небольшого числа генов в этой хромосоме люди с трисомией 21 имеют меньший дисбаланс и именно поэтому доживают до взрослого возраста, тогда как дети с трисомией по другим аутосомам (например, по 13-й и 18-й хромосомам) после рождения живут менее года.

Лишняя копия критична не для всех генов 21-й хромосомы, а только для некоторых из них, поэтому синдром Дауна развивается и при некоторых «минимальных трисомиях», когда в зиготу дополнительно попадает всего лишь кусочек 21-й хромосомы. В настоящее время молекулярные генетики пытаются выявить гены, ответственные за те или иные признаки синдрома Дауна и, в первую очередь, гены, связанные с мозговыми

дефектами. В таких исследованиях обычно используются не клетки человека, а других организмов, с которыми легче манипулировать и у которых размеры хромосом крупнее, а число их меньше. Предполагается, что один из генов, вызывающих умственную отсталость при синдроме Дауна, это ген, кодирующий фермент, называемый *тирозин регулируемой киназой*. Продукт этого гена играет важную роль в развитии мозга. У мышей мутация в этом гене (названная *mini-brain*) приводит к его недоразвитию по причине торможения клеточных делений. Для правильной работы этого гена важна его доза. На это указывают другие исследования, в которых гены человека из 21-й хромосомы, включающие и ген тирозин-регулируемой киназы, вводились в клетки мышей как дополнение к их геному. Оказалось, что такие мыши плохо обучаются. Эти исследования еще раз подтверждают, что для организма опасно иметь не только слишком мало продукта гена, но и иметь этот продукт в избытке.

Какое может быть потомство у больных с синдромом Дауна? Выяснено, что мужчины с трисомией-21 за редким исключением бесплодны по причине различных отклонений в формировании половых клеток. У больных женщины гонады обычно развиваются без выраженных изменений, и некоторые женщины с болезнью Дауна способны к деторождению. В медицинской практике было описано 14 случаев родов женщины с трисомией-21. Пять детей появились на свет с ярко выраженным синдромом Дауна, у семи женщин родились нормальные по кариотипу дети. Один ребенок появился на свет мертворожденным, а еще один с глубокими нарушениями строения тела, но без синдрома Дауна. Объяснить появление нормальных детей у женщин с синдромом Дауна можно следующим образом. При расхождении 21-х хромосом по гаметам (у больных их три) одна из яйцеклеток может получить две 21-е хромосомы, а другая — одну (именно она будет содержать нормальное число хромосом — 23). Соотношение нормальных и аномальных гамет теоретически оказывается равным 1 : 1. Реально же оно было 5 : 7, что близко к ожидаемому.

Очень важно также знать, какова вероятность рождения второго ребенка с синдромом Дауна, если первый ребенок родился больным или если такие больные есть среди ближайших родственников. Не вызывает сомнения, что в семьях, в которых родился ребенок с трисомным вариантом синдрома, вероятность этого синдрома у последующих детей несколько выше, чем можно было бы ожидать на основе простой случайности. Отчасти это связано со случаями скрытого мозаицизма у роди-

...м. ниже). Одни
...и некото
...хромосом, пост
...только с синд
...хромосомам. Но с
...трисомией-21
...среднестатисти
...следует ли м
...ном варианте
...как нормальны
...трисомией-21. В эт
...ность рожден
...от пропорции в с
...но генотипу кле
...хромосомами у род
...тата синдрома Д
...Как уже указы
...ой транслокаци
...блюдается в сем
...ственников. И
...вторного сибса
...ную транслок
...вляется носител
...хромосомы включен
...зированной тран
...опасно для потом
...шк риск рожден
...местся изохром
...дети с несбаланс
...могут передать с
...поводу отсутстви

3. С

Синдром бы
...поражает толь
...это X-хромосо
...встречается с
...пола. В 1959
...генотип 47, X
...сомными наб
...новения бо

телей (см. ниже). Однако в некоторых семьях, видимо, может иметь место и некоторая предрасположенность к нерасхождению хромосом, поскольку в этих семьях иногда рождаются дети не только с синдромом Дауна, но и с трисомиями по другим хромосомам. По оценкам генетиков вероятность синдрома Дауна с трисомией-21 для последующих сибсов почти вдвое выше среднестатистической для данного возраста матери.

Наследуется ли мозаичный вариант синдрома Дауна? При мозаичном варианте болезни у родителя в его организме имеются как нормальные клетки с 46 хромосомами, так и клетки с трисомией-21. В этом случае существует достаточно большая вероятность рождения детей с тем же синдромом, которая зависит от пропорции в организме родителя нормальных и аномальных по генотипу клеток. Подсчитано, что если число клеток с 47 хромосомами у родителя составляет 10—20%, то ожидаемая частота синдрома Дауна у детей варьирует от 1 : 30 до 1 : 20.

Как уже указывалось, иногда синдром Дауна представляет собой транслокационный вариант болезни. Именно этот случай наблюдается в семьях, где синдром Дауна имелся у нескольких родственников. При таких вариантах велик риск рождения повторного сибса в семье с родителем, несущим сбалансированную транслокацию. Величина риска зависит от того, кто является носителем транслокации (мать или отец) и какие хромосомы включены в транслокацию. Если носительство сбалансированной транслокации имеется у отца, то это всегда менее опасно для потомства, чем носительство матерью. Особенно велик риск рождения детей с синдромом Дауна, если у родителя имеется изохромосома (21q/21q). Родившиеся в таких семьях дети с несбалансированной транслокацией теоретически сами могут передать ее потомкам, однако реальные данные по этому поводу отсутствуют.

3. СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Синдром был впервые описан Клайнфельтером в 1942 г. Он поражает только мужчин, поскольку причина, его вызывающая, это X-хромосома, дополнительная к генотипу 46, XY. Синдром встречается с частотой 1 : 1000 среди новорожденных мужского пола. В 1959 г. было установлено, что обычно больные имеют генотип 47, XXY. Однако обнаруживаются больные и с хромосомными наборами 48, XXXY и 49, XXXXY. Причина возникновения большего, чем в норме числа X-хромосом при синдроме

Клайнфельтера, та же, что и при трисомии синдрома Дауна. Это нарушение мейоза у матери или отца (см. рис. 9.1 и 9.2). Достаточно часто встречаются и случаи мозаицизма, при которых часть клеток организма имеет нормальное, а часть увеличенное число X-хромосом. Генотипически мозаичные организмы характеризуются сочетаниями 47, XXУ / 46, ХУ; 48, XXXУ / 46, ХУ и т. д. В случае мозаицизма причиной аномалии является нарушение митоза в клетках развивающейся зиготы.

Хотя в кариотипе больных всегда имеется несколько X-хромосом, мужской пол определяет Y-хромосома. При этом в половой сфере больных имеется ряд дефектов. Одним из главных признаков заболевания является недоразвитие семенников, и поэтому оно обычно диагностируется в половозрелом периоде. Атрофия яичек, характерная для почти 100% больных, ведет к фактически полному отсутствию образования спермы. А из-за нарушений сперматогенеза мужчины становятся бесплодными. Бесплодие наблюдается как в полном, так и мозаичном вариантах синдрома. Имеются и другие характерные признаки синдрома: высокий рост, непропорционально длинные конечности, непомерная полнота, увеличение грудных желез. Борода и усы либо вообще не растут, либо растут очень скудно. В ткани семенников уменьшена выработка мужского полового гормона тестостерона. Довольно часто этот синдром сопровождается серьезными психическими расстройствами (с ним связано около 1% всех зарегистрированных случаев душевных заболеваний среди мужчин). Отмечается склонность к алкоголизму и асоциальному поведению. Умственное развитие при кариотипе 47, XXУ часто практически нормальное, но больные, как правило, мало способны к творческому труду. Снижение интеллекта наблюдается только у 10% больных с этим генотипом. При генотипе с тремя и четырьмя X-хромосомами умственная отсталость встречается чаще. Замечено, что, чем больше число X-хромосом в генотипе, тем умственная отсталость сильнее, вплоть до идиотии. При этом синдроме очень многие больные доживают до преклонного и старческого возраста.

4. СИНДРОМ ТРИПЛО-Х

Синдром трипло-Х (синоним — трисомия Х) впервые описан в 1959 г. Джекобе и ее сотрудниками. Болезни сопутствует набор хромосом 47, ХХХ, а также 48, ХХХХ, 49, ХХХХХ и т. д. С увеличением числа X-хромосом патология возрастает. Син-

дром встречается с частотой 1 : 700, т. е. приблизительно одна из каждой тысячи женщин имеют три и более, а не две X-хромосомы. Какие-либо характерные внешние признаки при этом синдроме отсутствуют, поэтому при рождении он не диагностируется. Многие исследователи даже не считают трисомию X болезнью, а относят ее к своеобразному пограничному состоянию между нормой и патологией. Причина этого лежит, видимо, в том, что в организме женщины имеет место инактивация всех X-хромосом, кроме одной. Клиническая картина заболевания выражена нечетливо. Нарушения строения тела незначительны. У 75% женщин с трисомией X наблюдается умственная отсталость разной степени тяжести, но чаще с незначительным снижением интеллекта, а также повышенное развитие психозов и шизофрении. В половозрелом периоде многие больные имеют недоразвитие яичников, нерегулярный менструальный цикл, часто бесплодны. Однако около 30% больных сохраняет генеративную функцию и может иметь детей. Выявляются и речевые нарушения. При тетра- и пентасомиях (48, XXXX, 49, XXXXX) характерны более тяжелые нарушения интеллекта.

Причиной возникновения трисомии X является нерасхождение X-хромосом в мейозе у матери. Трисомия X, как и другие виды трисомий, зависит от возраста матери.

5. СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Синдром Шерешевского-Тернера в отличие от описанных выше синдромов связан не с увеличением количества генетического материала, а с его уменьшением. Описание фенотипа этого синдрома было независимо сделано Н.А. Шерешевским в 1925 г. и Г. Тернером в 1938 г., а в 1959 г. было установлено, что этому синдрому сопутствует набор половых хромосом XO, что определило его второе название — моносомия X. Болеют только женщины. Синдром встречается среди новорожденных девочек в среднем с частотой 1 : 5000. Хромосомные аномалии имеются не только в виде регулярной моносомии с генотипом 45, XO, но и в виде различных вариантов мозаицизма (45, XO / 46, XY; 45, XO / 47, XXX и др.). Могут иметь место также хромосомные мутации в виде делеций в X-хромосоме, образования кольцевой X-хромосомы или изохромосомы X (когда длинные плечи двух X-хромосом оказываются слитыми). Мозаицизм встречается приблизительно в 20% случаев, хромосомные мутации — в 30%, остальные 50% приходятся на моносомию.

Клинические проявления сходны при всех хромосомных вариантах. Наиболее серьезные из них касаются половой сферы. Больные женщины лишены многих половых признаков: наружные половые органы недоразвиты, недоразвиты влагалище и матка. Вместо яичников — соединительно-тканые образования. Менструации отсутствуют и больные бесплодны. Бесплодие и отсутствие менструаций имеется у, более чем, 95% больных. Кроме того, у них встречаются пороки развития внутренних органов, такие как аномалии почки и мочевыводящих путей (в 50% случаев), аномалии аорты (в 40% случаев), нарушения слуха (в 50% случаев), нарушения зрения (в 20% случаев). У 20—50% больных наблюдается умственная отсталость, однако, степень интеллектуальных расстройств незначительная. Во внешнем виде отмечается низкий рост, короткая шея, крыловидная складка на шее. Средняя продолжительность жизни таких больных близка к норме. Лабораторные исследования показывают, что у больных сильно понижено образование женских половых гормонов. Поэтому лечебные мероприятия обычно проводятся эндокринологами, добывающимися стимуляции роста и развития вторичных половых признаков. Однако возможность иметь детей при этом не восстанавливается.

Встает вопрос: как же возникает моносомия при синдроме Шерешевского-Тернера? Причиной этого синдрома, как и в случае болезней с трисомиями, являются нарушения гаметогенеза у матери или у отца. Однако наличие почти у трети больных мозаичного варианта говорит о том, что потеря одной X-хромосомы в клетках может произойти уже после оплодотворения и, следовательно, может быть связана со сбоем митоза. Зависимости от возраста родителей при этом синдроме не наблюдается.

Практическая работа

Задание 9.1. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Дауна.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Дауна по общей схеме:

1. Частота встречаемости.
2. Различия во встречаемости у разных полов.
3. Фенотипические признаки (клиническая картина).
4. Генетические нарушения.
5. Цитологические и биохимические дефекты.
6. Зависимость от возраста родителей.
7. Тип наследования.

...выполнения
...ниже в форме

Краткое описание особенностей

Задачи	В среднем 1 :
1	1М : 1Ж
2	Черепно-лицевая дисплазия, большая роцефалия, (почти в 100% случаев)
3	глазные (в 30% случаев) органы: почечная система, желчевыводящая система
4	Имеется т. 1) трисомия 47, X, X (от пола); 2) мозаичность XX / 47, X, X (от пола); 3) транслокация Бертона t(21q/21q) Возникновение
5	Множественные пороки развития
6	Частота материнского происхождения
7	Причины возникновения

Пример выполнения задания 9.1.
Дается ниже в форме табл. 9.2.

Краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Дауна

Таблица 9.2

Пункты схемы	1. СИНДРОМ ДАУНА
1	В среднем 1 : 650 новорожденных
2	1М : 1Ж
3	Черепно-лицевые аномалии: разрез глаз монголоидного типа, большой язык, открытый рот (в 80% случаев), микроцефалия, умственная отсталость и мышечная гипотония (почти в 100% случаев), катаракта (в 65% случаев), косоглазие (в 30% случаев), часто пороки развития внутренних органов: пороки сердца, сосудистой системы, иммунной системы, желудочно-кишечного тракта; выраженная речевая недостаточность
4	Имеется три варианта синдрома: 1) трисомия по 21-й хромосоме (90% случаев); геномная формула 47, XX, +21 или 47, XY, +21 (в зависимости от пола); 2) мозаичный вариант (4% случаев); геномная формула 46, XX / 47, XX, +21 или 46, XY / 47, XY, +21 (в зависимости от пола); 3) транслокационный вариант (5% случаев), чаще с Робертсоновскими транслокациями, например, типа 46, XX, t(21q/21q) или 46, XX, t(21q/D). Возникают по причине ошибок в мейозе или в митозе
5	Множественные дефекты в разных органах и, в первую очередь, в головном мозге. Дефекты вызваны дисбалансом продуктов генов
6	Частота трисомного варианта сильно зависит от возраста матери и, в меньшей степени, отца. Частота транслокационного и мозаичного вариантов болезни у ребенка от возраста родителей не зависит
7	При трисомном варианте передача синдрома потомкам ограничена бесплодием у мужчин и спонтанными прерываниями беременности у женщин. Транслокационный и мозаичный варианты в определенной степени наследуются. В случае рождения в семье ребенка с транслокационным вариантом синдрома имеется также значительный риск повторного рождения у тех же родителей больного ребенка

Задание 9.2. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Клайнфельтера.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Клайнфельтера по общей схеме.

Задание 9.3. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Шерешевского-Тернера.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Шерешевского-Тернера по общей схеме.

Задание 9.4. Описание клинико-генетических особенностей синдрома трипло-Х.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома трипло-Х по общей схеме.

Задание 9.5. Цитогенетический анализ хромосомных болезней.

На рис. 9.3, А-Г показаны хромосомные комплексы четырех больных. Рассмотрите внимательно каждый из рисунков. Чем отличаются эти кариотипы от кариотипа здорового человека, показанного на рис. 1.6 А-Б? Больные с какими синдромами имеют эти хромосомные комплексы? Дайте ответ в письменном виде: А-, Б-, В-, Г-.

Задание 9.6. Задачи по теме 9.

Задача 1. Описан ряд семей, в которых в нескольких поколениях обнаруживается мозаицизм по 21-й хромосоме. У членов этих семей рождались дети с полностью трисомным вариантом синдрома Дауна. Объясните, с чем связано рождение детей с регулярным трисомным вариантом синдрома Дауна в этих семьях.

Задача 2. У женщин 47, XXX случаи рождения детей не так уж и редки. Какие у них могут родиться дети: нормальные или с аномальными хромосомными комплексами (если да, то с какими)?

Задача 3. Как известно, дальтонизм является X-сцепленным моногенным заболеванием и встречается с многократно большей частотой у мужчин, чем у женщин. Однако женщины с синдромом Шерешевского-Тернера бывают дальтониками почти также часто, как здоровые мужчины. Как вы можете объяснить этот факт?

Задача 4. Больной с синдромом Клайнфельтера — дальтоник. Известно, что дальтонизмом страдала и его мать, отец же

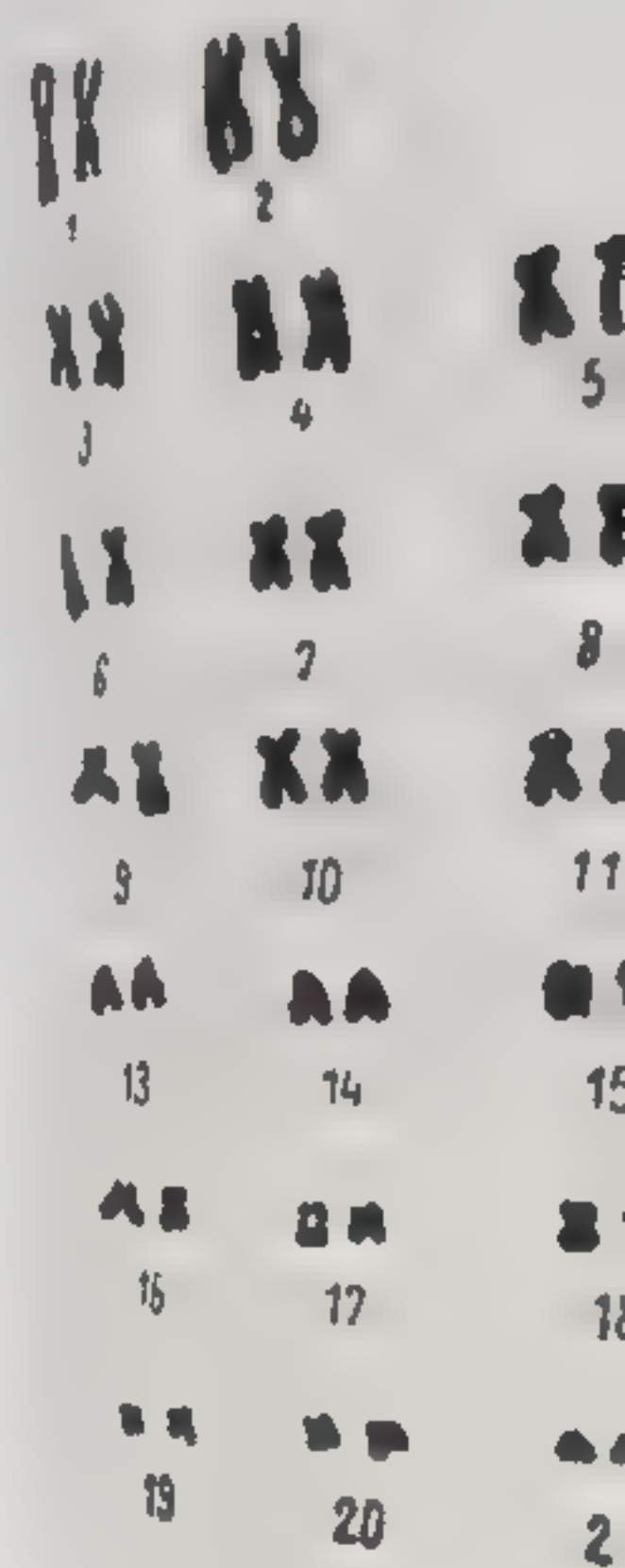
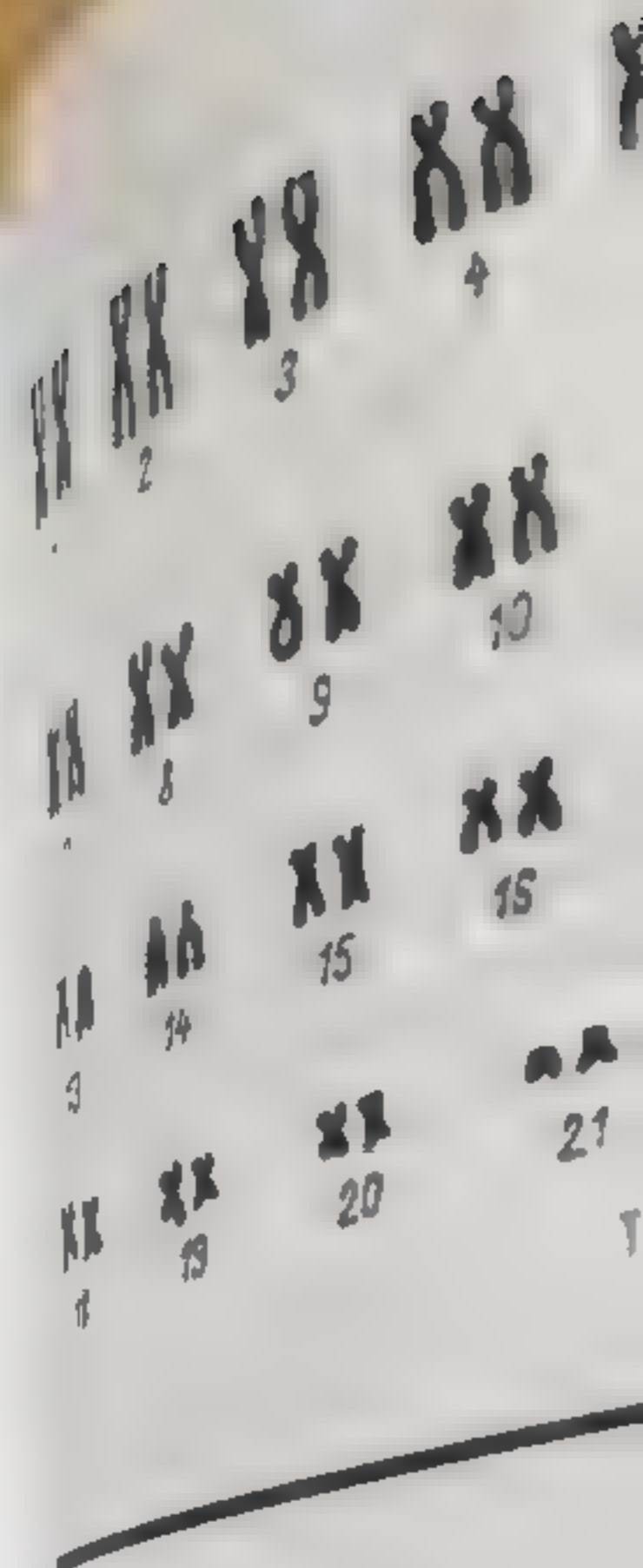


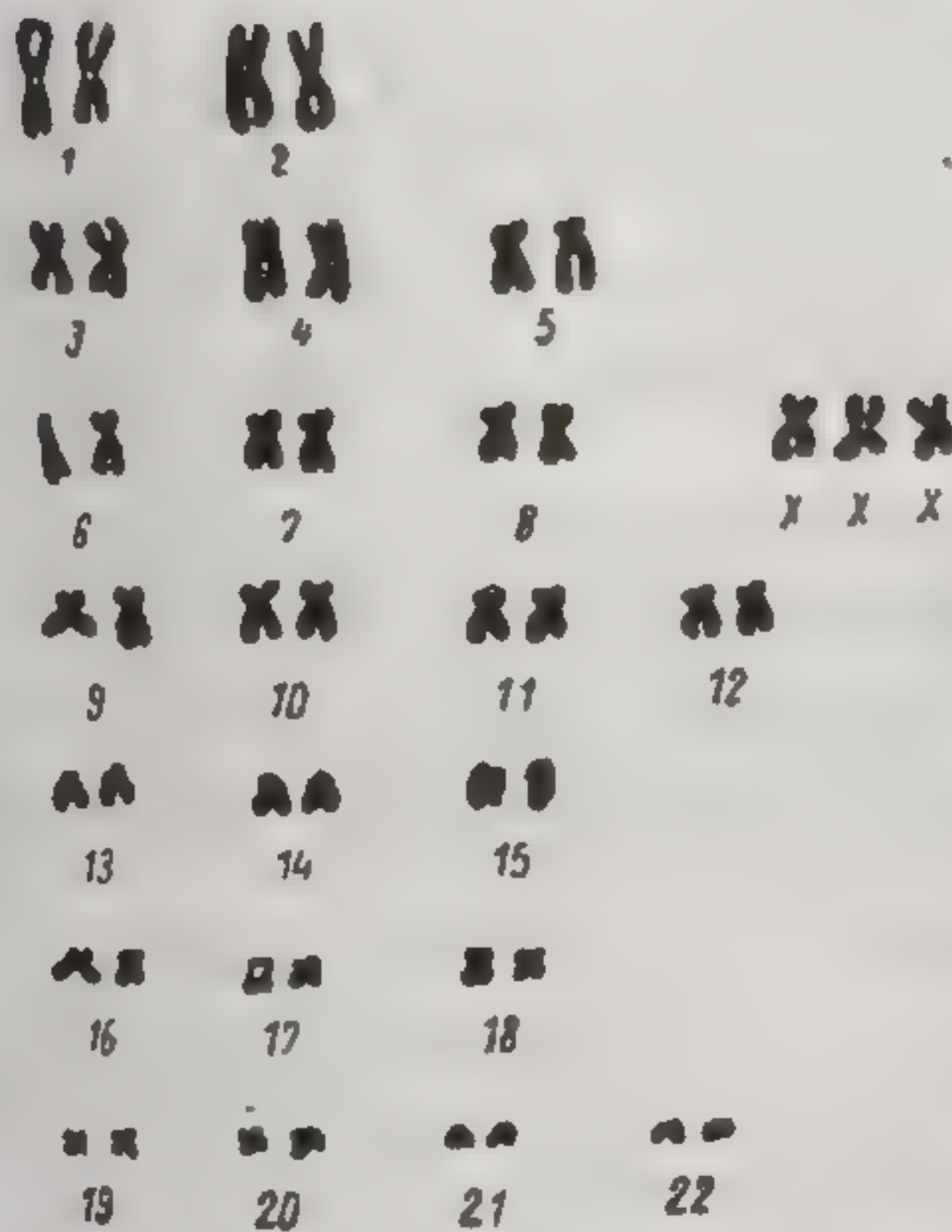
Рис. 9.3.

обладал норм
имела место
Клайнфельт

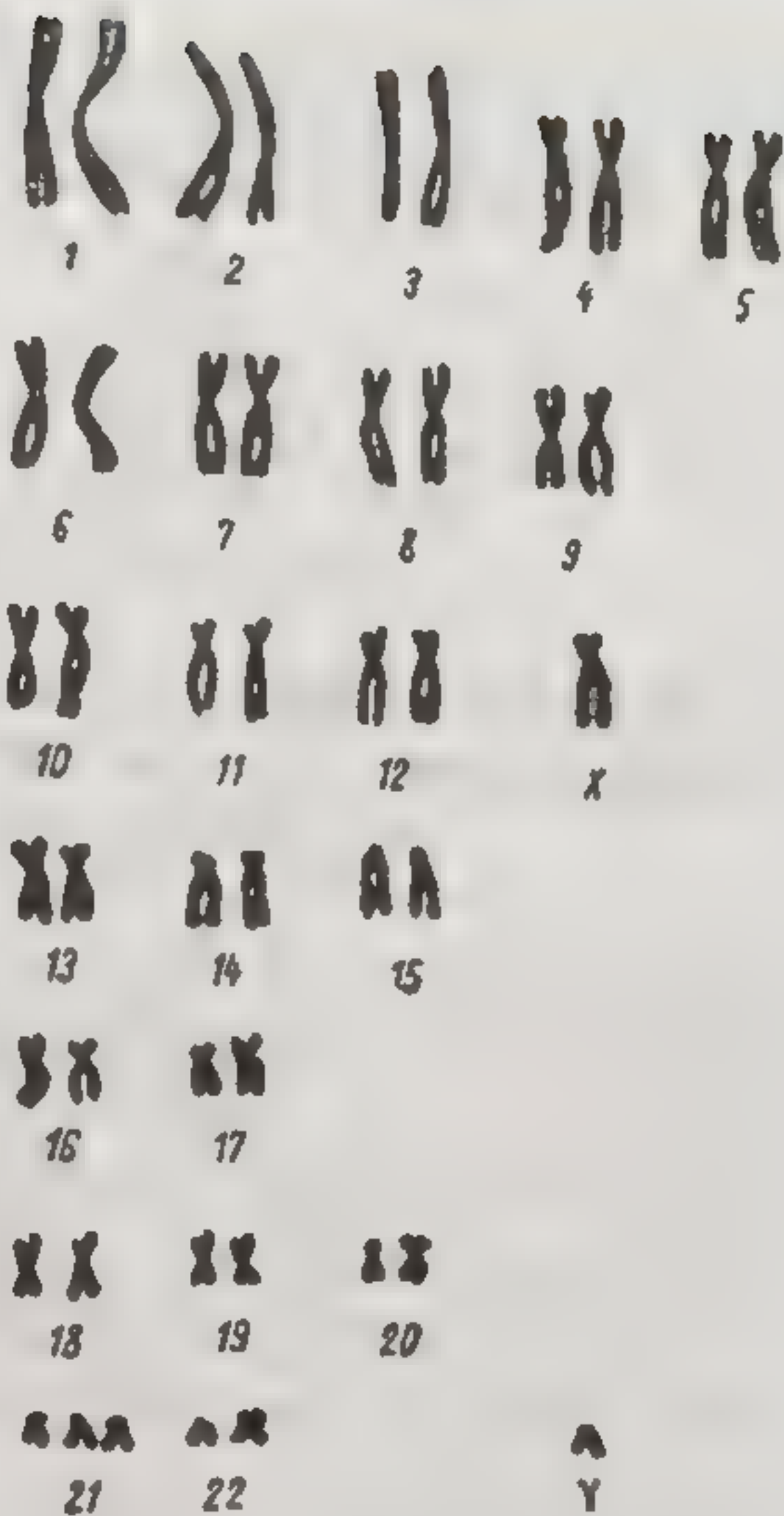
Решение
Начертим
ловым хром
членов



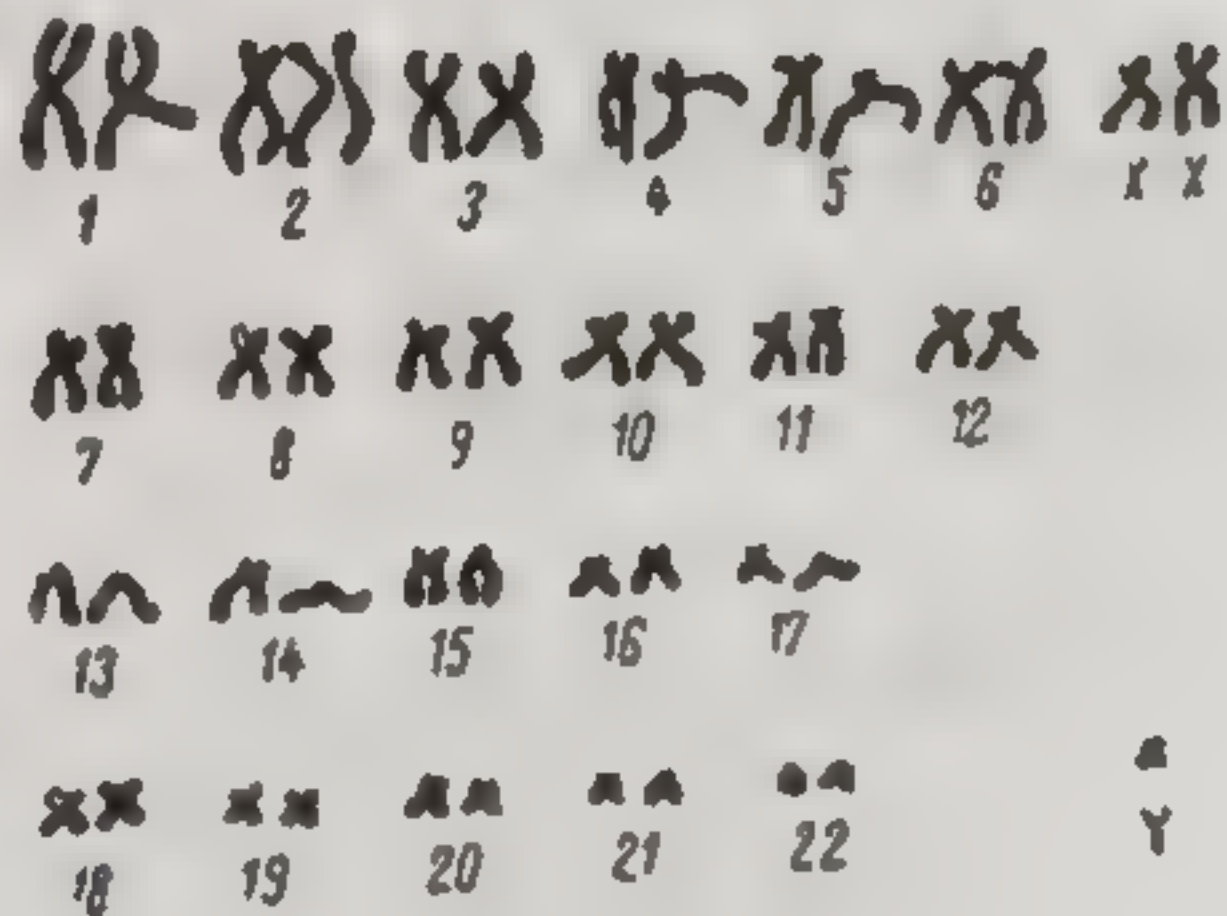
A



B



Б



Г

Рис. 9.3. Цитогенетический анализ хромосомных болезней (по Дубинину, 1963)

обладал нормальным зрением. Выясните, у кого из родителей имела место аномалия гаметогенеза, приведшая к синдрому Клайнфельтера у сына.

Решение задачи 4.

Начертим родословную этой семьи и укажем генотипы по половым хромосомам (см. рис. 9.4, А). Затем определим генотипы членов семьи по гену дальтонизма (см. рис. 9.4, Б), являющему-

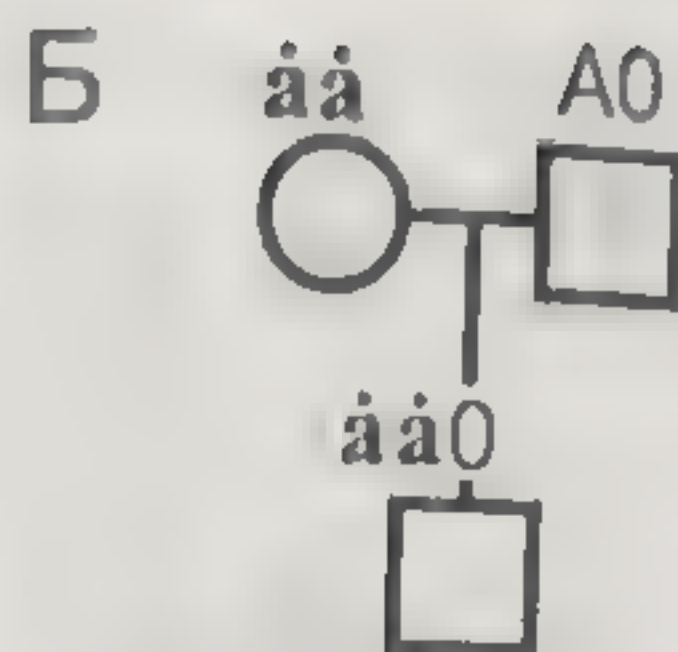
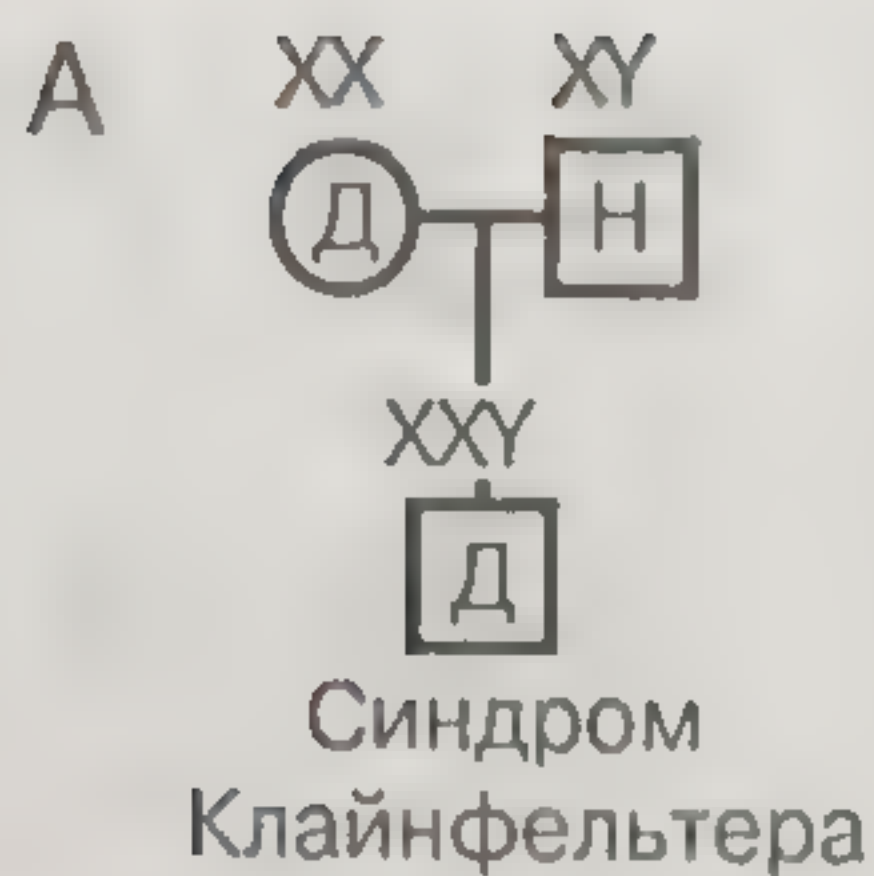


Рис. 9.4. Родословная семьи со случаями синдрома Клайнфельтера и дальтонизма (А) и генотипы членов семьи по гену дальтонизма (Б).
Обозначения: Д — дальтонизм; Н — норма

ся маркером в этой семье. Известно, что дальтонизм обусловлен рецессивным аллелем гена, расположенного в X-хромосоме. Поскольку мать больна, она гомозиготна по этому аллелю и имеет генотип $\dot{a}\dot{a}$. Отец здоров и поэтому в его единственной X-хромосоме имеется не рецессивный аллель \dot{a} , а доминантный аллель А. В противном случае отец был бы болен, так как имея одну X-хромосому, он имел бы аллель \dot{a} в неперекрываемом виде. Сын, будучи дальтоником и имея две X-хромосомы, имеет генотип по гену дальтонизма $\dot{a}\dot{a}$, в противном случае он имел бы нормальное цветовое зрение.

Из этих рассуждений следует, что обе X-хромосомы сын унаследовал от матери (они маркированы аллелем \dot{a}), а от отца он получил Y-хромосому. Такое возможно только в том случае, если аномалия гаметогенеза в виде нерасхождения X-хромосом имелась у матери.

П
НАСЛЕД

1. Общая хара
2. Синдром Ва
3. Синдром У
4. Синдром А
5. Наследова
6. Генетичес

Цель занят
кие причины,

Мотиваци
странении нас
о влиянии тиг
но-рецессивна
наследования

Форма рабо
преподавател

Порядок в

- ♦ изучит
- тератур
- А.Г. М

- ♦ послед
- ♦ оформ

Содержа

- ♦ разбор
- ра нас
- ♦ решен

Содержа

- ♦ назва
- ♦ номе
- ♦ крат
- ♦ реш

Практическое занятие 10

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНА СЛУХА

1. Общая характеристика болезней
2. Синдром Ваарденбурга
3. Синдром Ушера
4. Синдром Альпорта
5. Наследование несиндромных типов глухоты и тугоухости
6. Генетическое прогнозирование потомства

Цель занятия: на конкретных примерах изучить генетические причины, приводящие к нарушениям слуха.

Мотивация: иметь представление о широком распространении наследственных болезней с нарушениями слуха, о влиянии типа болезни (аутосомно-доминантная, аутосомно-рецессивная, X-сцепленная рецессивная) на характер ее наследования.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. VIII);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ разбор причин возникновения, симптоматики и характера наследования болезней с нарушениями слуха;
- ♦ решение задач, ответы на контрольные вопросы.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткий анализ болезней по стандартной схеме;
- ♦ решение задач.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНЕЙ

Нарушения слуха остаются одним из наиболее распространенных дефектов, которые трудно поддаются лечению. В целом различной степени нарушений слуха на земле страдает около 5% людей самого разного возраста. Нарушения слуха представляют собой сборную группу болезней, объединенных главным симптомом — глухотой или тугоухостью. Причины, которые способны вызвать этот симптом, многочисленны. Мы не будем касаться негенетических факторов, приводящих к детской глухоте, таких как инфекционные заболевания (краснуха, отит и менингит), некоторые лекарственные средства (стрептомицин), резус-конфликт матери и ребенка, родовые травмы и др. На их долю по разным оценкам приходится от 30 до 50% случаев глухоты и тугоухости. Остальную же половину по общему признанию составляют генетические причины.

Подсчитано, что среди новорожденных дефекты слуха встречаются с частотой около 1 : 1000. Этот дефект не только создает коммуникационные трудности в жизни ребенка, но имеет тяжелые последствия для общего психического развития и, конечно же, препятствует развитию речи или ведет к ее неправильному формированию. При отсутствии ранних реабилитационных мероприятий может развиваться глухонмота. Не менее половины всех случаев врожденной глухоты и тугоухости обусловлено патологической наследственностью. Ухудшение слуха может происходить и после рождения, вплоть до старческого возраста. И нет сомнения в том, что наследственные причины играют существенную роль и в этих прогрессирующих потерях слуха.

Среди наследственных случаев около одной трети — это синдромы. Описано около сотни разных синдромных форм глухоты. Наиболее часто встречаются синдромы Ваарденбурга и Ушера. Глухие с синдромом Ваарденбурга имеют особенности пигментации, глухота при синдроме Ушера сочетается с дефектами зрения. Поскольку синдромы достаточно хорошо определяются по дополнительным аномалиям, сочетающимся с нарушением слуха, в настоящее время они относятся к наиболее изученным. Вместе с тем во многих случаях у больных, кроме нарушений слуха, не имеется каких-либо других значительных аномалий. Такого рода изолированная глухота также очень разнородна и представлена несколькими десятками форм. По частоте встречаемости наследственные болезни с нарушениями слуха можно расположить в следующем по-

рядке: 60–70% составляют аутосомно-рецессивные, 20–30% аутосомно-доминантные и около 2% рецессивные, сцепленные с X-хромосомой. Разные формы отличаются степенью и характером потери слуха, а также локализацией дефекта в слуховой системе.

Краткие сведения о строении слухового анализатора. Большое разнообразие типов нарушения слуха связано со сложностью слуховой системы, в развитии и функционировании которой принимает участие более сотни генов, взаимодействующих между собой. Вспомним, что представляет собой в общих чертах слуховая система человека. Как известно, она подразделяется на наружное и среднее ухо, проводящие звуки, и внутреннее ухо, воспринимающее их.

В зависимости от локализации нарушения глухота представляет собой либо дефект звукопроводения (кондуктивную глухоту), либо дефект звуковосприятия (нейросенсорную глухоту). Общепринятым методом изучения слуха является тональная аудиометрия. Этим методом определяются пороги слышимости на разных частотах по воздушной и костной проводимости. Она позволяет не только дать представление о степени потери слуха и его частотных характеристиках, но и разделить случаи с дефектами проведения и дефектами восприятия.

Звукопроводение обеспечивается барабанно-косточковым аппаратом. Звуковые волны, улавливаемые ушной раковиной, вызывают вибрацию барабанной перепонки, которая через систему слуховых косточек и жидкостей среднего уха передается в улитку внутреннего уха. При кондуктивной глухоте нарушения обычно наблюдаются в строении этих структур наружного и среднего уха.

Восприятие звуковых волн осуществляется рецепторными клетками кортиева органа улитки. Проведенные в последнее десятилетие исследования мутаций генов, вызывающих нейросенсорную глухоту, выяснили, что они часто затрагивают функцию слуховых рецепторов — волосковых клеток кортиева органа. Эти клетки обладают уникальной способностью преобразовывать звук в нервный импульс. Известно, что колебания воздуха, достигшие внутреннего уха, вызывают колебания перепонки основания улитки, которые деформируют волоски волосковых клеток (рис. 10.1). Это приводит к активации в мембране волосковых клеток механико-чувствительных ионных каналов, которые вызывают изменение мембранного потенциала. Эти изменения в виде электрического сигнала



Рис. 10.1. Схематическое изображение клеточной структуры кортиева органа человека

передаются по синапсам в клетки спирального узла и далее по нервным путям в головной мозг.

Нервные импульсы распространяются в кору головного мозга от спирального узла улитки по улитковой части восьмого нерва, который оканчивается в области улиткового ядра головного мозга. Аксоны клеток улиткового ядра идут к подкорковым центрам слуха — медиальному коленчатому телу и нижним холмикам крыши среднего мозга. В корковом и подкорковом концах слухового анализатора происходит распознавание звуковых сигналов.

При нейросенсорной глухоте в большинстве случаев страдает улитка. Может наблюдаться атрофия кортиева органа, уменьшение количества волосковых клеток на его поверхности, атрофия нервных клеток спирального узла, волокон улиткового нерва.

Краткие сведения о молекулярной генетике глухоты. В последние годы открыто более 50 генов, мутации хотя бы в одном из которых приводят к серьезным нарушениям слуха. Поэтому глухоту считают генетически неоднородным заболеванием, но в каждом конкретном случае — моногенным. В табл. 10.1 приведены некоторые из идентифицированных генов, а также названия белков, которые они кодируют, и тип нарушений, с которыми они связаны.

Некоторые гены	
Ген	Белок
COL4A3	Коллаген
COL4A5	Коллаген
PAX3	
MITF	
KCNE1	
KVLQT1	
SLC26A4	Пендлин
MYO7A	Миозин
USH1C	Хармонин
CDH23	Кадгерин
PCDH15	Процерин
USH2A	Ушан
USH3	
ATP6B1	
GJA1	Коннексин
GJB2	Коннексин
MYO7A	Миозин
STRC	
DIAPH1	
GJB3	

Некоторые гены, связанные с нарушениями слуха,
и кодируемые ими белки

Таблица 10.1

Ген	Белок	Локализация в геноме	Заболевание
COL4A3	Коллаген	2q36—37	Синдром Альпорта
COL4A5	Коллаген	Xq22	Синдром Альпорта
PAX3		2q35	Синдром Ваарденбурга, тип I
MITF		3p12—14	Синдром Ваарденбурга, тип II
KCNE1		21q22	Синдром Джервелла и Ланге-Нильсена, тип 1
KVLQT1		11p15	Синдром Джервелла и Ланге-Нильсена, тип 2
SLC26A4	Пендрин	7q21—34	Синдром Пендреда
MYO7A	Миозин 7a	11q12	Синдром Ушера, тип 1
USH1C	Хармонин	11p15	Синдром Ушера, тип 1
CDH23	Кадхерин 23	10q21—22	Синдром Ушера, тип 1
PCDH15	Протокадхерин	10q21	Синдром Ушера, тип 1
USH2A	Ушерин	1q41	Синдром Ушера, тип 2A
USH3		3q21—25	Синдром Ушера, тип 3
ATP6B1		2cen-q13	Аутосомно-рецессивная глухота и почечный ка- нальцевый ацидоз
GJA1	Коннексин 43	6q21—23	Аутосомно-рецессивная глухота
GJB2	Коннексин 26	13q12	Аутосомно-рецессивная глухота-1
MYO7A	Миозин 7A	11q12	Аутосомно-рецессивная глухота-2
STRC	Стереоцилин	15q21—22	Аутосомно-рецессивная глухота-16
DIAPH1		5q31	Аутосомно-доминант- ная глухота-1
GJB3	Коннексин 31	1p34	Аутосомно-доминант- ная глухота-2

Окончание табл. 10.1

Ген	Белок	Локализация в геноме	Заболевание
MYO6	Миозин 6	6q13	Аутосомно-доминантная глухота
COCH	Кохлин	14q12—13	Аутосомно-доминантная глухота-9
POU3F4		Xq21	Х-сцепленная рецессивная глухота

В настоящее время выяснилось, что часть из этих белков принимает участие в эмбриогенезе внутреннего уха как целостного органа. Другие нужны для развития волосковых клеток, точнее, для формирования на их поверхности пучков механико-чувствительных волосков. Если в генах, кодирующих эти белки, имеются мутации, то волоски дегенерируют еще до рождения ребенка. Предполагается, что в нормальной слуховой системе эти белки образуют макромолекулярный комплекс, который обеспечивает правильную структуру цитоскелета волосков, без которой невозможна механико-электрическая активность клеток.

Структура волосковых клеток — это не единственное уязвимое звено в слуховой системе. Недавно было обнаружено, что почти 50% больных с рецессивной формой глухоты из самых разных популяций имеют мутации в генах белков коннексинов. В норме белки этого семейства формируют межклеточные каналы, связывающие эпителиальные и поддерживающие клетки внутреннего уха. По этим каналам свободно проходят ионы, в том числе калия, принимающего участие в формировании электрического потенциала в волосковых клетках. В отсутствии межклеточных каналов волосковые клетки гибнут вскоре после рождения ребенка из-за нарушения в них калиевого баланса.

2. СИНДРОМ ВААРДЕНБУРГА

Синдром впервые описан в 1951 г. П. Ваарденбургом. Встречается с частотой 1 : 4000. Среди детей с врожденной глухотой больные с синдромом Ваарденбурга составляют около 2%. Болеют в равной степени и мужчины и женщины. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью. Синдром Ваарденбурга генетически гетерогенен

и может быть вызван доминантной мутацией в одном из 2-3 разных генов. Один из таких генов — 2q35 (см. табл. 10.1).

Экспрессивность характерных признаков синдрома сильно варьирует. Из всех проявлений синдрома Ваарденбурга нарушения слуха являются наиболее тяжелыми. Они встречаются более чем у 20% больных. Дефект слуха является врожденным и чаще двусторонним, чем односторонним; варьирует от слабой степени до глухонемы. По характеру аудиограмм выделены две группы больных. В первой обнаруживается почти полная глухота с некоторыми остатками слуха на низких частотах; во второй — умеренное понижение слуха на низких и средних частотах при достаточно хорошей слышимости на высоких частотах. Патология вызвана поражением кортиева органа, а в некоторых случаях почти полным его отсутствием.

Классическими признаками синдрома являются также: смещение наружу внутренних углов глаз при сохранении нормального расстояния между зрачками, сращение бровей, необычное выражение лица из-за высокой широкой переносицы («профиль римского легионера»), гетерохромия радужной оболочки глаза (разноцветные глаза или наличие голубых и коричневых пятен), нарушение пигментации волос (седая прядь надо лбом), наличие непигментированных участков на коже, нарушение функции вестибулярного аппарата. Сочетанное нарушение двух разных систем — слуха и пигментации — при одном и том же моногенном заболевании позволяет предположить, что дефектный ген начинает проявлять себя в раннем эмбриогенезе и в той части зародыша, из которой развиваются обе системы. Это могут быть клетки нервного гребня, из которых затем формируются и меланоциты кожи и нервные клетки слухового анализатора.

Заболевание может не только передаваться по наследству вертикально от больных родителей детям, но и возникать по причине новых мутаций в половых клетках здоровых родителей. Считается, что большинство случаев синдрома Ваарденбурга относятся именно к таким спорадическим случаям. Родословная для семьи с синдромом Ваарденбурга показана на рис. 7.5.

3. СИНДРОМ УШЕРА

Синдром Ушера (синоним — глухота с пигментным ретинитом) встречается с частотой приблизительно 3 : 100 000 детей и составляет среди детей с наследственной глухотой от 3 до 10%. Болеют в равной степени и мужчины и женщины.

Почти у 90% больных резко выраженная двусторонняя нейросенсорная глухота, вызванная изменением улитки, ее нерва, питающих сосудов. Синдром характеризуется не только глухотой (полной или частичной), но и медленно прогрессирующим пигментным ретинитом, выявляющимся уже в первом десятилетии, который связан с патологическими изменениями структуры и функции пигментного эпителия и сетчатки глаза. Зрительные симптомы болезни связаны с дегенеративными процессами в палочках и колбочках сетчатки, приводящими к нарушению световой и контрастной чувствительности глаза. Больные жалуются на плохое видение ночью, трудности при переходе из светлого помещения в темное и наоборот. Кроме ночной слепоты при синдроме Ушера наблюдается сужение полей зрения и потеря способности различать цвета. Способность читать сохраняется длительное время, пока в патологический процесс не вовлекаются колбочки. К 60-летию жизни до 60% больных теряют зрение.

Кроме патологии слуха и зрения у большинства больных наблюдаются нарушения вестибулярного аппарата, а у около 25% больных — психические расстройства и слабоумие. Имеются сообщения о звуковых галлюцинациях у этих больных. По данным магниторезонансной томографии у больных имеются поражения среднего мозга и мозжечка, однако, как они связаны с клиническими симптомами синдрома Ушера — неясно. По сочетанию всевозможных дефектов различают несколько типов синдрома Ушера.

Изучение генных мутаций при синдроме Ушера показало, что синдром представляет собой группу генетически гетерогенных заболеваний, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу. Его возникновение может быть связано с генами, локализованными на 1-й хромосоме (в области 1q41), на 3-й хромосоме (в области 3q25), на 10-й хромосоме (в области 10q21) и на 11-й хромосоме (в областях 11q12 и 11p15). Частота гетерозиготного носительства генов около 1 : 100. Белки, кодируемые этими генами, формируют клеточные отростки и синапсы как в улитке, так и сетчатке глаза.

Ранняя диагностика синдрома Ушера чрезвычайно важна для правильного планирования коррекционной работы с учетом грозящих детям нарушений зрения. Особое значение приобретает профилактика этого наследственного заболевания. Следует своевременно предупреждать родителей, имеющих одного ребенка с синдромом Ушера, о риске повторного рождения ребенка с тем же синдромом.

4.
Синдром Аль
стлухотой) впер
встречается у му
грессирующей п
нейросенсорной
селения по разн
Синдром состав
Синдром Ал
генетически ра
ные, так и X-сц
формы. Локал
слуха при синд

Характерны
(наличие в мо
(содержание
может выявля
но чаще она п
летия. У муж
Обнаружива
у больных ж
отмечается т
ных с синдро
изменения ф

У 50% бо
снижение с
Оно начина
грессирует.
слуха относ
у мальчиков
ных с потер
Имеются с
волосковы
узла в баз

Таким
аутосомно
левание с
патологи
коллаген
возможн
вания ну
иметь

4. СИНДРОМ АЛЬПОРТА

Синдром Альпорта (синоним — наследственный нефрит с глухотой) впервые описан в 1927 г. А. Альпортом. Он чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и характеризуется прогрессирующей почечной недостаточностью и прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью. Частота этого синдрома среди населения по разным данным варьирует от 1 : 10 000 до 1 : 50 000. Синдром составляет около 1% среди наследственной глухоты.

Синдром Альпорта является моногенным заболеванием, но генетически разнороден. Обнаружены как аутосомно-доминантные, так и X-сцепленные рецессивные и аутосомно-рецессивные формы. Локализованы два гена, связанные с нарушениями слуха при синдроме Альпорта, — 2q36-37 и Xq22.

Характерными признаками синдрома являются гематурия (наличие в моче эритроцитов — 100% случаев) и протеинурия (содержание в моче белка — 70—80% случаев). Гематурия может выявляться на первом году жизни («красная пеленка»), но чаще она появляется в течение первого или второго десятилетия. У мужчин часто развивается почечная недостаточность. Обнаруживаются пороки развития почек. Заболевание почек у больных женщин, как правило, выражено менее тяжело, но отмечается тяжелый токсикоз при беременности. У 10% больных с синдромом Альпорта отмечается глазная патология в виде изменения формы хрусталика и кортикальных катаракт.

У 50% больных отмечается двустороннее нейросенсорное снижение слуха в основном на средние и высокие частоты. Оно начинается обычно в первые годы жизни и затем прогрессирует. Степень тугоухости варьирует, но в целом дефект слуха относительно легкий. Потери слуха чаще наблюдаются у мальчиков. По отдельным данным соотношение полов больных с потерями слуха при этом синдроме составляет 3М : 2Ж. Имеются сообщения о дегенеративных изменениях у больных волосковых клеток кортиева органа и нейронов спирального узла в базальном завитке улитки внутреннего уха.

Таким образом, синдром Альпорта представляет собой аутосомно-доминантное или X-сцепленное рецессивное заболевание с более тяжелым поражением мужчин. Известно, что патология при этом синдроме связана с дефектом в белках коллагенах IV типа. Для X-сцепленной рецессивной формы возможна ДНК-диагностика. При определении типа наследования нужно учитывать то, что женщины-гетерозиготы могут иметь признаки гематурии.

5. НАСЛЕДОВАНИЕ НЕСИНДРОМНЫХ ТИПОВ ГЛУХОТЫ И ТУГОУХОСТИ

Как уже говорилось, во многих случаях у больных кроме нарушений слуха не имеется каких-либо других значительных аномалий. Эти случаи называют *несиндромными* или *моносимптоматическими*. Такого рода несиндромные нарушения представлены несколькими десятками форм, различающимися степенью и характером потери слуха, а также локализацией дефекта в слуховой системе. Гетерогенность несиндромной глухоты объясняется следующим. Чтобы слух был нормальным, требуется нормальная работа сотен генов, взаимодействующих между собой. Каждый из них имеет рецессивные и/или доминантные аллели глухоты. Нормальный слух развивается в том случае, если в каждой из пар генов имеется хотя бы один нормальный аллель, выступающий как доминантный. Если хотя бы одна пара представлена рецессивной гомозиготой по аллелю глухоты, то человек будет иметь потери слуха. Глухота развивается и в том случае, если человек гетерозиготен по какому-то гену, а мутантный аллель ведет себя как доминантный по отношению к нормальному. Благодаря быстрому прогрессу в области молекулярной генетики в настоящее время уже выявлено несколько десятков аутосомно-доминантных и аутосомно-рецессивных аллелей генов несиндромной глухоты, а также несколько рецессивных, X-сцепленных аллелей. По некоторым данным, в московской популяции число разных рецессивных аллелей глухоты может достигать 5–10.

На рис. 10.2 и 10.3, а также на рис. 7.5 представлены примеры родословных и аудиограмм детей с аутосомно-доминантной и с аутосомно-рецессивной несиндромной глухотой. Большое число родословных также может быть найдено в монографии «Генетические и метаболические нарушения слуха» Б. Конигсмарка и Р. Горлина и в пособии по «Основам генетики» Е.М. Мастюковой и А.Г. Московкиной.

В целом, наблюдаются некоторые различия между аутосомно-рецессивными и аутосомно-доминантными нарушениями слуха. Аутосомно-рецессивные случаи, как правило, являются врожденными или, во всяком случае, «доречевыми» и не прогрессирующими, а аутосомно-доминантные — «послеречевыми» и продолжающими прогрессировать в детском или более позднем возрасте. Это может объясняться тем, что при аутосомно-рецессивной патологии слуха (генотип гомозиготен) полностью отсутствует функциональный белок, участвующий в работе

Рис. 10.2. Примеры родословных и аудиограмм детей с аутосомно-доминантной и с аутосомно-рецессивной несиндромной глухотой. Глухота у пробанда к 19 годам она глухоту с На аудиограмме — степень

Рис. 10.3. Резко вы у 4-х из 9-и Все родств

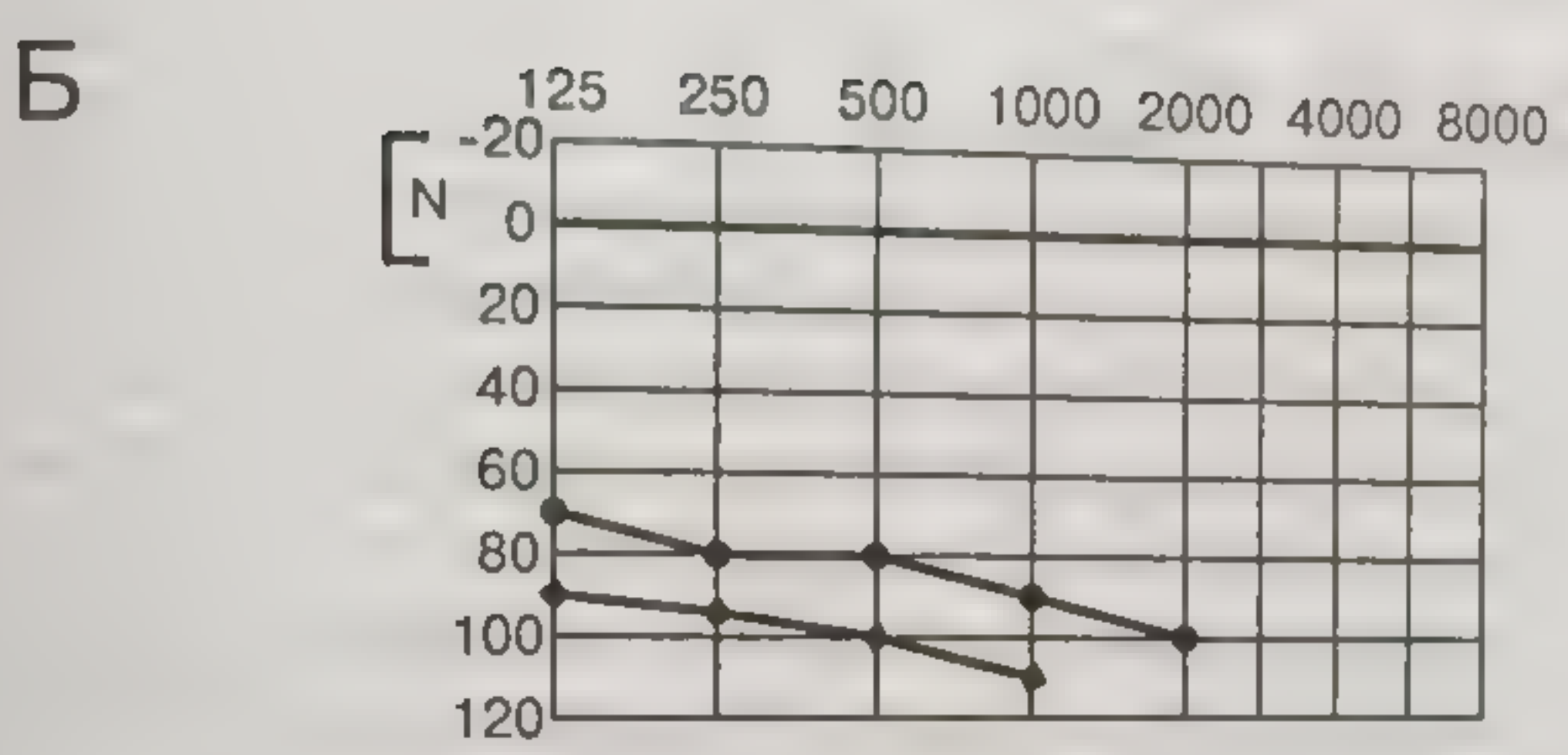
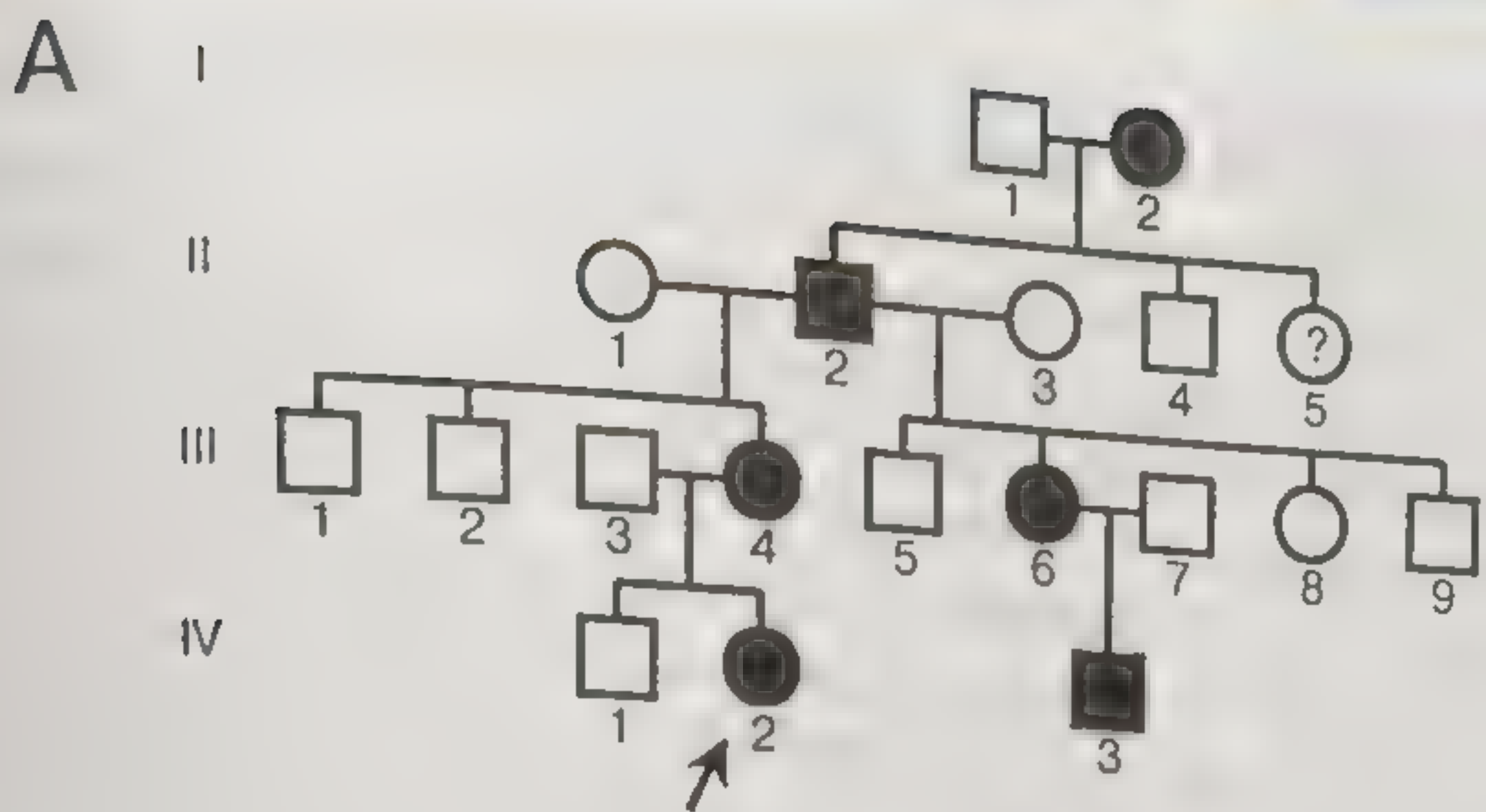


Рис. 10.2. Пример родословной с аутосомно-доминантной несиндромной глухотой (А), а также аудиограмма пробанда (Б). Глухота у пробанда была выявлена в детстве и быстро прогрессировала, к 19 годам она уже представляла собой резко выраженную двустороннюю глухоту с некоторыми остатками слуха на низких частотах (Б). На аудиограмме: кружочки — правое ухо, ромбы — левое ухо; по вертикали — степень потери слуха в децибелах относительно нормы (N); по горизонтали — частота звука в герцах

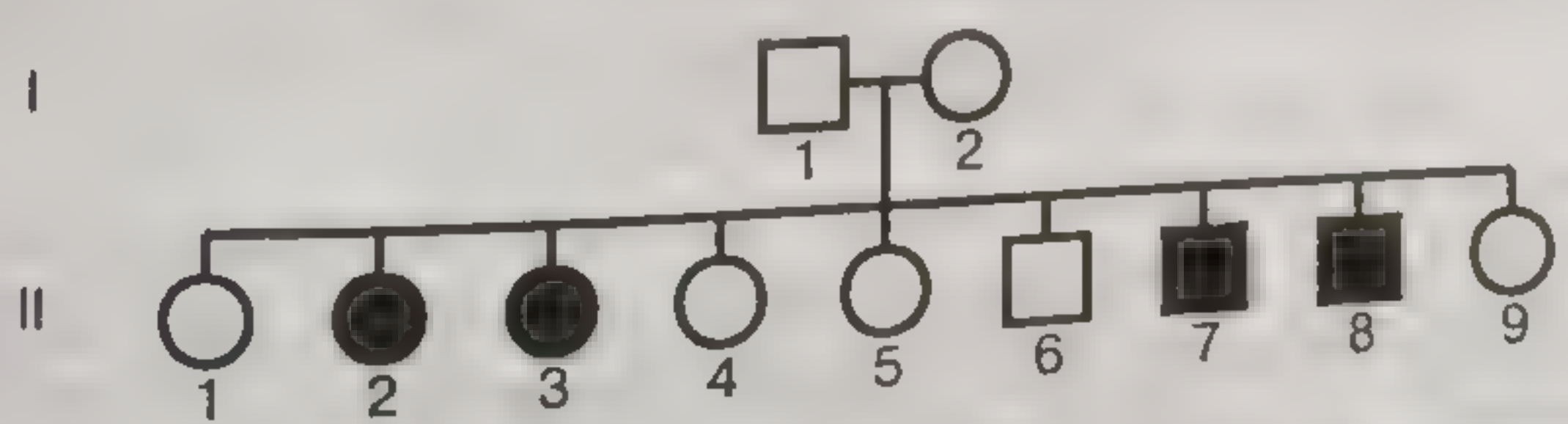


Рис. 10.3. Часть родословной с аутосомно-рецессивной несиндромной глухотой (по Б. Конигсмарку и Р. Горлину, 1980). Резко выраженная нейросенсорная двухсторонняя глухота выявлена у 4-х из 9-и детей (как мальчиков, так и девочек) от слышащих родителей. Все родственники в предыдущих поколениях были с нормальным слухом. Дополнительно выяснено, что прадедушки родителей были родными братьями

слуховой системы. При аутосомно-доминантном дефекте генотип часто бывает гетерозиготным, и, если функция нормального аллеля подавлена не полностью, дегенеративные изменения могут вначале оказаться незначительными. Однако, постепенно накапливаясь, они, в конце концов, приводят к потере слуха.

И для рецессивных и для доминантных дефектов слуха характерна сохранность восприятия тонов низкой частоты. Предполагается, что это связано с преимущественным поражением у больных основания кортиева органа, а не вершины, которая ответственна за восприятие низких тонов. При прогрессирующей доминантной детской глухоте дегенерация кортиева органа также развивается от основания к вершине, при этом слух понижается сначала на высокие, затем на средние и, еще позже, на низкие тона. Несмотря на то, что наследственная нейросенсорная глухота обычно двусторонняя, по аутосомно-доминантному типу может быть унаследована и односторонняя глухота, так как доминантные гены не всегда обладают полной пенетрантностью.

В последнее время в области молекулярной биологии слуха сделаны открытия, которые не только позволяют говорить о специфике нарушений при тех или иных типах наследственной глухоты, но и служат основой для их более точной диагностики. По результатам молекулярной диагностики, проведенной в странах Европы и США, около 50% людей с аутосомно-рецессивными врожденными нарушениями слуха имеют мутацию в генах коннексинов (в основном, коннексина 26) (табл. 10.1). Молекулярно-генетический тест на мутантные коннексины в этих странах теперь включен в молекулярную диагностику нарушений слуха у новорожденных, а также у детей в семьях, где встречаются глухие или слабослышащие родственники.

6. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОТОМСТВА

При наличии глухоты у родителей одним из важных профилактических мероприятий является генетическое консультирование. Актуальное для всех наследственных болезней грамотное генетическое прогнозирование потомства для семей глухих родителей особенно важно из-за значительной генетической гетерогенности нарушений слуха. Она порождает такие ситуации, которые на первый взгляд кажутся необычными. Это, в первую очередь, частые рождения слышащих детей у глухих или слабослышащих родителей. Б. Конигсмарк и Р. Горлин в своей фундаментальной монографии приводят данные обширного исследова-

потомства глухих
14 пар (210 пар)
1185 пар) у детей
имелись как норма
Эти данные в по
ках глухих роди
того, что один из
природы, а второй
но-рецессивного т
следственной ан
родителей может
Существует боль
наследственную
за большого раз
мутантные алле
Когда же в се
мально слыша
если у одного из
тного типа. Мо
ный слух, род
дети? Это буде
готны хотя бы
рождение у н
именно такой
будут рассмот
Из рассмот
дения ребенк
Довольно час
эмпирически
повторного
что максима
имеется в со

Риск п
глухото

Т
Оба родит
С одним г
Оба род

ния потомства глухих родителей. При обследовании около 1500 супружеских пар глухих родителей было выяснено, что только у 14% пар (210 пар) все потомство было глухим, в 79% случаев (1185 пар) у детей был нормальный слух и в 7% семей (105 пар) имелись как нормально слышащие, так и глухие дети.

Эти данные в первую очередь отражают тот факт, что в браках глухих родителей имеется близкая к 50% вероятность того, что один из супругов имеет глухоту ненаследственной природы, а второй супруг — наследственную глухоту аутосомно-рецессивного типа, как наиболее распространенный тип наследственной аномалии. Рождение слышащих детей у глухих родителей может объясняться также другим обстоятельством. Существует большая вероятность того, что оба супруга имеют наследственную глухоту аутосомно-рецессивного типа, но из-за большого разнообразия генов, имеющих отношение к слуху, мутантные аллели имеются у них в разных генах.

Когда же в семье глухих родителей могут родиться как нормально слышащие, так и глухие дети? Это будет, например, если у одного из родителей имеется глухота аутосомно-доминантного типа. Могут ли в семье, где оба родителя имеют нормальный слух, родиться как нормально слышащие, так и глухие дети? Это будет, например, в случае, если родители гетерозиготны хотя бы по одному общему гену глухоты. Неожиданное рождение у них глухого ребенка заставляет предположить именно такой случай. Более подробно разные случаи браков будут рассмотрены в практической работе.

Из рассмотрения конкретных примеров видно, что риск рождения ребенка с дефектом слуха зависит от генотипов родителей. Довольно часто определить их невозможно, и тогда используют эмпирические таблицы. В табл. 10.2 приводятся вероятности повторного рождения глухого ребенка в семье. Из нее видно, что максимальный риск повторного рождения глухого ребенка имеется в семьях, где оба родителя имеют нарушения слуха.

Таблица 10.2

Риск повторного рождения ребенка с нейросенсорной глухотой (по Е.М. Мастюковой, А.Г. Московкиной, 2001)

Тип семьи	Случаи повторного рождения ребенка с нейросенсорными нарушениями слуха, %
Оба родителя слышащие	17
С одним глухим родителем	45
Оба родителя глухие	63

Из всего сказанного следует, что для определения вероятности рождения ребенка с дефектом слуха у глухих или тугоухих родителей необходимо обладать максимальной информацией. Нужно знать, является ли заболевание родителей наследственным или оно вызвано неблагоприятными факторами среды. Если оно наследственное, то важно знать является ли оно рецессивным или доминантным и т. д. Медико-генетическое консультирование возможно только при наличии точного диагноза заболевания и возможности определить его генетический тип. К сожалению, установить генетические причины нарушений слуха удастся не во всех случаях. Этому есть много объяснений. Поэтому такое большое значение в наше время уделяется развитию генной диагностики наследственных заболеваний слуха.

Практическая работа

Задание 10.1. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Ваарденбурга.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Ваарденбурга по общей схеме.

Задание 10.2. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Ушера.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Ушера по общей схеме.

Задание 10.3. Описание клинико-генетических особенностей синдрома Альпорта.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей синдрома Альпорта по общей схеме.

Задание 10.4. Решите следующие задачи.

Задача 1. Оба родителя глухие. У женщины нарушение слуха вызвано родовой травмой. У мужчины — синдром Ушера. Какие у них могут родиться дети: с нормальным слухом или глухие?

Решение задачи.

В этом случае супруга, со стороны генетики не имеющая отклонений, имеет генотип АА, а супруг, являющийся рецессивной гомозиготой, имеет генотип аа. Мы приняли генотип супруги гомозиготным (АА), поскольку доля людей, являющихся гетерозиготными носителями гена глухоты с генотипом Аа в популяции достаточно мала. Практически для всех аутосомно-рецессивных генов глухоты частота гетерозиготного

...ительства гена
...й гомозиготы соо
...омков в таком

P aa x AA

G (a) (A)

F₁ Aa

Ответ. Все дети бу

Задача 2. Оба
...варушение слух
...синдром Ушера
...ным слухом или

Решение зад

В соответствии

в качестве наи

ным слухом м

Слух человека

аллелей у нег

В соответствии

рецессивной

генотипы буд

что у таких р

Действительн

P AABb

G (Ab)

F₁ Aa

Ответ. Вс

Результат

нормальный

и наоборот.

Задач

арденбур

тальном

у них мо

Зада

глухой

у них м

глухой

носительства гена глухоты по отношению к частоте нормальной гомозиготы составляет приблизительно 1 : 100. Генотипы потомков в таком браке будут следующими:

$$\begin{array}{l} P \quad aa \times AA \\ G \quad (a) \quad (A) \\ F_1 \quad Aa \end{array}$$

Ответ. Все дети будут слышащими.

Задача 2. Оба родителя глухие. У женщины несиндромное нарушение слуха аутосомно-рецессивного типа. У мужчины — синдром Ушера. Какие у них могут родиться дети: с нормальным слухом или глухие?

Решение задачи.

В соответствии с рассуждениями, приведенными в задаче 1, в качестве наиболее вероятного генотипа человека с нормальным слухом можно принять гомозиготный генотип AABV. Слух человека окажется дефектным, если хотя бы одна пара аллелей у него будет представлена рецессивной гомозиготой. В соответствии с этим у супругов с наследственной аутосомно-рецессивной глухотой, имеющих мутации в разных генах, генотипы будут aaBV и AAbb, соответственно. Легко показать, что у таких родителей все дети будут иметь нормальный слух. Действительно:

$$\begin{array}{l} P \quad AAbb \times aaBV \\ G \quad (Ab) \quad (aB) \\ F_1 \quad AaBb \end{array}$$

Ответ. Все дети будут слышащими.

Результат объясняется тем, что дети получают от второго родителя нормальный аллель, прикрывающий мутантный аллель первого родителя, и наоборот.

Задача 3. Оба родителя глухие. У женщины — синдром Варденбурга, у мужчины — нарушение слуха возникло в пренатальном периоде из-за резус-несовместимости с матерью. Какие у них могут родиться дети: с нормальным слухом или глухие?

Задача 4. Оба родителя слышат нормально. У них родился глухой ребенок. Беременность была без патологии. Каким у них может быть второй ребенок: с нормальным слухом или глухой?

Решение задачи.

Будем считать, что оба слышащих родителя гетерозиготны по двум рецессивным генам, связанным со слухом, и, соответственно имеют генотип $AaBb$. Оценим, с какой долей вероятности у этих родителей, уже имеющих одного глухого ребенка с рецессивным типом глухоты, могут родиться и другие глухие дети. Вспомните, что дети с нормальным слухом могут иметь генотипы: $AABV$, $AABb$, $AaBV$, $AaBb$, а дети с наследственной глухотой генотипы: $aabb$, $AAbb$, $Aabb$, $aaBb$, $aaBV$.

При таком браке возможные генотипы гамет и их сочетания при образовании зигот удобнее всего записать с помощью решетки Пеннета. Если гены расположены в разных хромосомах, она будет соответствовать закону независимого наследования признаков Г. Менделя для случая дигибридного скрещивания.

P $AaBb \times AaBb$

G	\textcircled{AB}	\textcircled{Ab}	\textcircled{aB}	\textcircled{ab}
\textcircled{AB}	$AABV$	$AABb$	$AaBV$	$AaBb$
\textcircled{Ab}	$AABb$	$AAbb$	$AaBb$	$Aabb$
\textcircled{aB}	$AaBV$	$AaBb$	$aaBV$	$aaBb$
\textcircled{ab}	$AaBb$	$Aabb$	$aaBb$	$aabb$

Распределим генотипы образовавшихся зигот по следующим группам:

1) в каждом гене присутствует хотя бы один доминантный аллель (это соответствует нормальному слуху) — таких случаев оказывается 9;

2) в генотипе имеется гомозиготность по рецессивному гену a (это приводит к глухоте) — таких случаев оказывается 3;

3) в генотипе имеется гомозиготность по рецессивному гену b (это также приводит к глухоте) — таких случаев оказывается также 3;

4) в генотипе имеется гомозиготность по обоим генам a и b (это также приводит к глухоте).

Суммируя результаты, получаем, что соотношение слышащих и глухих детей у таких родителей составляет 9 : 7.

Ответ. Каждый новый ребенок в этой семье с вероятностью $7/16$, т. е. 44% может оказаться глухим. Это выше, чем вероятность 25%, которая имеет место при гетерозиготности родителей по одному гену глухоты (2-й закон Менделя).

Задача 5. Один из родителей типа и гетерозиготен по одному из генов, имеет глухоту аутосомно-рецессивного типа по другому гену.

Задача 6. В браке родителей-носителей фенилкетонурии (см. табл. 10) родится первый ребенок. 1. Какова вероятность рождения второго ребенка с фенилкетонурией? 2. Какова вероятность рождения третьего ребенка с фенилкетонурией?

Решение задачи 6.

A — ген нормального слуха, a — ген глухоты, расположен на 13-й хромосоме.

B — ген нормального зрения, b — ген слепоты (ген расположен на 5-й хромосоме).

Мужчина глухой, но имеет нормальный слух, следовательно, имеет один рецессивный аллель a .

ребенок с генотипом $aabb$ (глухой и слепой) — генотипом — $aaBb$.

Женщина имеет нормальный слух и зрение, следовательно, имеет один рецессивный аллель a .

Поэтому генотип женщины — $AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Генотипы родителей: $AaBb \times AaBb$.

Задача 5. Один из родителей имеет глухоту аутосомно-доминантного типа и гетерозиготен по этому гену глухоты. Второй — имеет глухоту аутосомно-рецессивного типа и является гомозиготой по другому гену глухоты. Будут ли их дети глухими?

Задача 6. В браке мужчины с аутосомно-рецессивной глухотой-1 (см. табл. 10.1) и слышащей женщины родился ребенок с фенилкетонурией (ФКУ).

1. Какова вероятность рождения в этой семье здорового ребенка?

2. Какова вероятность рождения ребенка с обоими заболеваниями?

Решение задачи.

A — ген нормального слуха, a — аллель глухоты (ген расположен на 13-й хромосоме);

B — ген нормального обмена фенилаланина, b — аллель ФКУ (ген расположен на 12-й хромосоме).

Мужчина глухой, следовательно, он гомозиготен по рецессивному аллелю глухоты — aa. Он не страдает ФКУ, но должен иметь один рецессивный аллель ФКУ, поскольку у него есть ребенок с генотипом bb. Поэтому генотип мужчины по двум генам — aaBb.

Женщина имеет нормальный слух, поэтому ее наиболее вероятный генотип AA. Относительно генотипа по гену ФКУ для нее справедливы те же рассуждения, что и для мужчины. Поэтому генотип женщины по двум генам — AABb.

Генотипы потомков в этом случае рассчитываются по закону независимого наследования генов (гены расположены в разных хромосомах).

P	AABb	×	aaBb
G	(AB) (Ab)		(aB) (ab)
F ₁	AaBB	AaBb	AaBb Aabb

Чтобы ребенок был здоров, в его генотипе должно присутствовать, по крайней мере, по одному доминантному аллелю каждого гена. Из 4-х возможных генотипов для детей в этой семье таких 3-и (75%). Ребенок с обоими заболеваниями должен быть гомозиготен по обоим генам; такие генотипы в этой семье невозможны (0%).

Ответ. Вероятность рождения здорового ребенка в этой семье составляет 75%, а одновременно больного ФКУ и имеющего нарушения слуха — 0%.

Задача 7. Аллель гена брахидактилии (короткопалости) расположен на 2-й хромосоме, как и аллель гена, вызывающего синдром Ваарденбурга I типа. Оба заболевания являются ауто-сомно-доминантными. Девушка унаследовала брахидактилию от отца, а нарушение слуха с диагнозом синдром Ваарденбурга I типа от матери. С какими нарушениями могут родиться дети, если ее муж здоров?

Решение задачи.

a — ген нормального слуха, A — аллель гена синдрома Ваарденбурга (ген расположен на 2-й хромосоме);

b — ген нормального скелета конечностей, B — аллель короткопалости (ген расположен также на 2-й хромосоме).

Женщина унаследовала доминантный ген синдрома Ваарденбурга от одного родителя, следовательно, она гетерозиготна по этому гену — Aa. Кроме того, она имеет доминантный аллель гена короткопалости от другого родителя, следовательно, гетерозиготна и по второму гену — Bb. Ее генотип по двум генам — AaBb.

Мужчина имеет нормальный слух и не имеет аномалий конечностей, поэтому его наиболее вероятный генотип по двум генам — aabb.

Генотипы потомков в этом случае следует рассчитывать по типу сцепленного наследования, поскольку гены локализованы в одной и той же хромосоме. Для определения генотипов гамет рекомендуем вначале зарисовать локализацию генов обоих заболеваний в гомологах хромосом матери и отца. Генотип девушки имеет вид $\overset{Ab}{\text{—}} \text{—} \underset{aB}{\text{—}}$, в соответствии с типом хромосом, полученных ею от отца и от матери. Генотип мужа имеет вид $\overset{ab}{\text{—}} \text{—} \underset{ab}{\text{—}}$. Таким образом, материнский организм будет образовывать гаметы типа Ab и aB, а отцовский типа ab. В общем виде схема брака будет выглядеть так:

P	AaBb × aabb
G	(Ab) (aB) (ab)
F ₁	Aabb aaBb

В генотипах детей будет присутствовать либо аллель гена синдрома Ваарденбурга (Aabb), либо аллель брахидактилии (aaBb), но в генотипе не встретятся аллели сразу обоих заболеваний, как и только нормальные гены (если отсутствует кроссинговер).

Ответ. У детей будет или брахидактилия (вероятность 50%) или синдром Ваарденбурга I типа (вероятность 50%).

Задача 8. Решите...
...не синдром...
...II типа, ген к...
...какому типу...
...относится на...
...случае?

Задача 9. Свед...
...7 и 8. Сравн...
...следования дву...
...ма Ваарденбу...

P, генотипы ро...
...ителей в хро...
...сомной форме

G
F ₁
Фенотипы
Вероятности

Задача 10.
...ляется семей...
...В семье женщ...
...вается у 12-и...
...и у нее само...
...тугоухость...
...у него и его...

1. Опре...
...у мужа.
2. Какие...
...семье? Счи...
...независим...

Задача...
...распростр...
...Это моно...

Задача 8. Решите задачу 7 в предположении, что в семье на-
следуется не синдром Ваарденбурга I типа, а синдром Ваарден-
бурга II типа, ген которого локализован на 3-й хромосоме.

1. К какому типу наследования (независимому или сцеплен-
ному) относится наследование генов брахидактилии и глухоты
в этом случае?

2. Какие нарушения могут появиться у детей?

Задача 9. Сведите в табл. 10.3 схемы решения и ответы
задач 7 и 8. Сравните результаты сцепленного и независимого
наследования двух доминантных генов, в данном случае син-
дрома Ваарденбурга и брахидактилии.

Таблица 10.3

	Независимое наследование	Сцепленное наследование
P, генотипы ро- дителей в хро- мосомной форме	$AaBb \times aabb$ $A \text{---} B \text{---} \times a \text{---} b \text{---}$	$AaBb \times aabb$ $Ab \text{---} aB \times ab \text{---} ab$
G	?	?
F ₁	?	?
Фенотипы	?	?
Вероятности	?	?

Задача 10. Близорукость (миопия) высокой степени часто яв-
ляется семейной и относится к аутосомно-доминантному типу.
В семье жены моносимптоматическая близорукость обнаружи-
вается у 12-и из 22-х членов семьи в 3-х поколениях, в том числе
и у нее самой. У мужа — моносимптоматическая врожденная
тугоухость. Дефект слуха из всех родственников имеется только
у него и его родной сестры. Зрение у него в норме.

1. Определите тип наследования врожденной тугоухости
у мужа.

2. Какие нарушения слуха и зрения могут быть у детей в этой
семье? Считайте наследование генов глухоты и близорукости
независимым.

Задача 11. Синдром Стиклера является одним из самых
распространенных синдромов с нарушениями слуха и зрения.
Это моногенное заболевание соединительной ткани, которое

вызывается мутациями в гене белка коллагена. Для него характерна близорукость, а также тугоухость или глухота. Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу с разной экспрессивностью симптомов. Нарушения слуха обнаруживаются у 40% пациентов, близорукость — практически у всех.

У мужа имеются все клинические признаки синдрома Стиклера (врожденная тугоухость, а также врожденная близорукость высокой степени). Жена здорова.

1. Может ли в такой семье родиться ребенок с сильной близорукостью, но без нарушений слуха? Какова вероятность такого события?

2. Могут ли в следующем поколении в этой семье опять появиться дети и с близорукостью и с нарушениями слуха?

Задача 12. Известно, что у 10% детей, которые являются единственными больными в своей семье и которым поставлен диагноз глухоты неясного происхождения, на самом деле дефект слуха имеет наследственное происхождение. Существует высокая вероятность того, что он вызван аутосомно-рецессивной мутацией в гене белка коннексина 26. Есть ли способ определить это точно?

.....

Контрольные вопросы

1. По какому типу чаще всего наследуется моногенная изолированная глухота?

2. Какой из известных вам синдромов глухоты наследуется по аутосомно-рецессивному типу, какой по аутосомно-доминантному, а какой по Х-сцепленному рецессивному типу?

3. При каком синдроме дефект слуха сочетается с прогрессирующим снижением зрения?

4. Каков риск повторного рождения ребенка с синдромом Ушера в семье, имеющей уже одного ребенка с этим синдромом?

5. Определите, какие генотипы имеют глухие родители, если у них рождаются только глухие дети:

а) оба родителя гомозиготны по одному и тому же рецессивному гену глухоты;

б) оба родителя гетерозиготны по одному и тому же рецессивному гену глухоты;

в) оба родителя гетерозиготны по разным рецессивным генам;

г) один из родителей гомозиготен по одному рецессивному гену, а другой гетерозиготен по другому доминантному гену.

6. Определите генотипы слышащих родителей, имеющих нескольких глухих детей:

- а) оба родителя имеют только нормальные аллели генов слуха;
- б) оба родителя гетерозиготные носители одного и того же гена глухоты;
- в) один из родителей имеет доминантный ген глухоты;
- г) один из родителей гетерозиготен по рецессивному гену глухоты, а второй имеет только нормальные аллели генов слуха.

7. Определите, можно ли ожидать нарушений слуха у ребенка, если его дед по отцовской линии стал глухим после травмы головы, отец слышит нормально, а мать тугоуха по неизвестной причине, но в ее роду тугоухих и глухих не было.

.....

Практическое занятие 11

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

1. Общая характеристика болезней
2. Наследственные заболевания сетчатки и зрительного нерва
3. Нарушения цветовосприятия. Дальтонизм
4. Врожденные катаракты

Цель занятия: на конкретных примерах изучить генетические причины, приводящие к нарушениям зрения.

Мотивация: иметь представление о широком распространении наследственных болезней с нарушениями зрения.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. VIII);
- ♦ последовательно выполнить все задания
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- разбор причин возникновения, симптоматики и характера наследования болезней с нарушениями зрения;
- решение задач, ответы на контрольные вопросы.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткий анализ болезней по стандартной схеме.

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЗНЕЙ

По мировой статистике наследственные случаи составляют около 70% всех нарушений зрения у детей. Они несут ответственность, по разным данным, за 30—80% случаев полной слепоты. В настоящее время наследственные заболевания, приводящие к потерям зрения, интенсивно изучаются. Подробный современный материал по этой теме можно найти в сборнике обзоров «Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва». Известны уже сотни наследственных аномалий глаза как моногенной природы, так и входящих в состав синдромов. Наиболее частыми изолированными формами детской слепоты и слабовидения являются атрофии зрительного нерва, пигментные дегенерации сетчатки, поражения хрусталика, глаукома, микрофтальм. Генетическое происхождение имеют 40% случаев врожденной злокачественной близорукости. Сочетания дефектов зрения и слуха определяют синдром Ушера, сочетание дефектов зрения и интеллекта — нейрофиброматоз (болезнь Реклингаузена). Большая гетерогенность заболеваний зрения вызвана, в первую очередь, сложностью организации зрительной системы, предназначенной для преобразования света в нервные импульсы и для передачи их в головной мозг для обработки. Полезно вначале вспомнить некоторые детали строения глаза.

Общие представления о строении глаза. К переднему отделу глаза относят роговицу, радужную оболочку, хрусталик и стекловидное тело (рис. 11.1). Они ответственны за проникновение света внутрь глазного яблока и в идеале обеспечивают точное фокусирование изображения предметов на сетчатке глаза. Это происходит следующим образом: через прозрачную роговицу и отверстие в радужной оболочке, называемое зрачком, световые лучи попадают на хрусталик — специальную собирающую линзу. Выйдя из хрусталика и пройдя через стекловидное тело, они попадают на светочувствительный слой на глазном дне — сетчатку. Сетчатка неоднородна. Наиболее четкое видение обеспечивает та зона сетчатки, которая называется *макулой*, или *желтым пятном*. Из сетчатки зрительный сигнал передается в зрительные доли коры головного мозга по зрительному нерву. В месте его выхода из глазного яблока сетчатка отсутствует. Это место на сетчатке называют *оптическим диском* или *слепым пятном сетчатки*. Сетчатку и зрительный нерв относят к заднему отделу глаза.

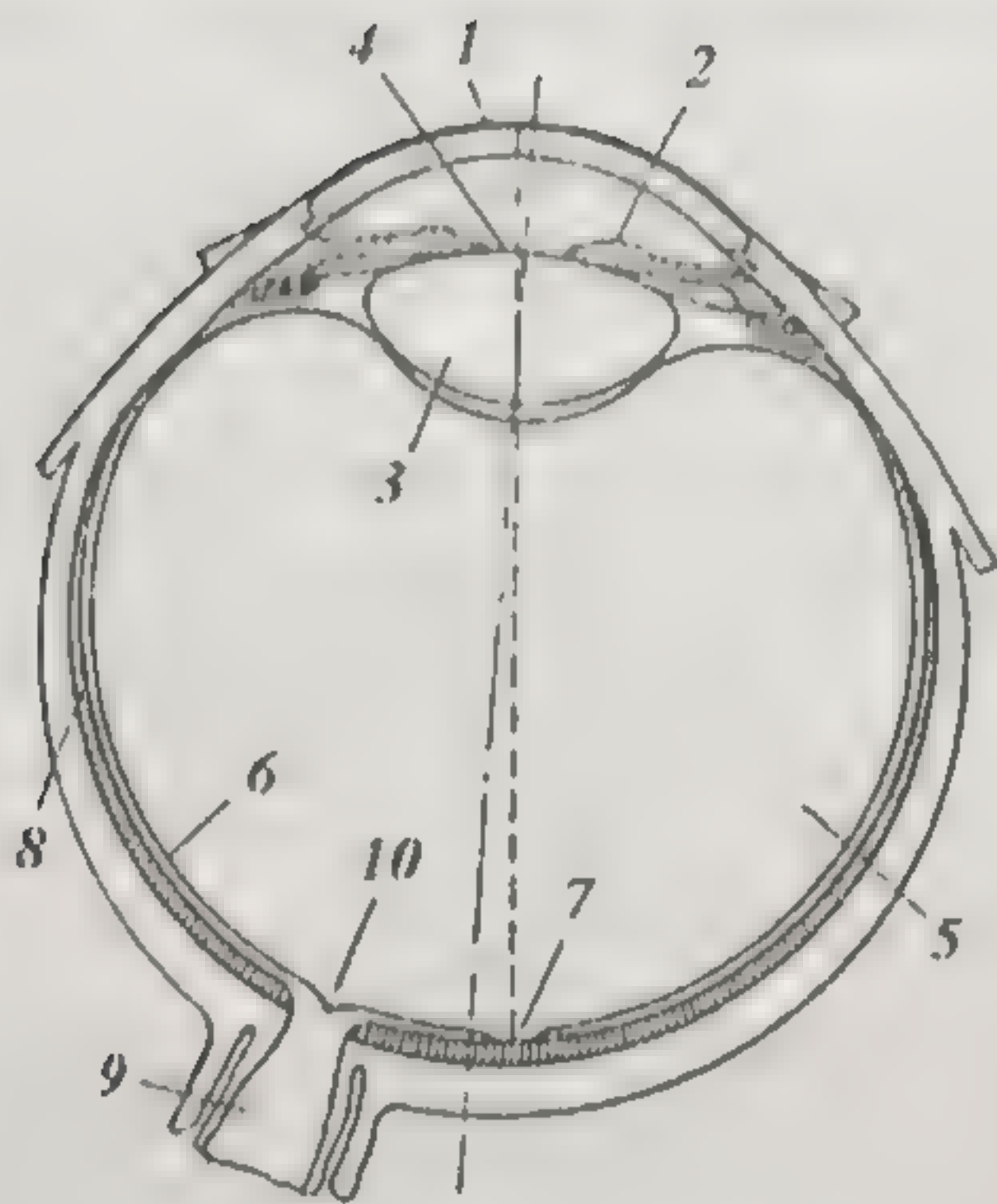


Рис. 11.1. Схематическое изображение глаза.

Основные элементы глаза: роговица (1), радужная оболочка (2), хрусталик (3), зрачок (4), стекловидное тело (5), сетчатка (6), макула (7), сосудистая оболочка (8), зрительный нерв (9), слепое пятно (10)

Сетчатка глаза — это уникальная по своей организации и происхождению структура. В процессе онтогенеза сетчатка развивается непосредственно из нервной трубки и представляет собой нервный центр, осуществляющий предварительную обработку всего потока зрительной информации. Источниками электрической активности сетчатки в первую очередь являются фоторецепторы — колбочки и палочки. Колбочки обеспечивают дневное зрение, а палочки — зрение в сумерках. Зрение человека является цветным. Это обусловлено тем, что в сетчатке человека имеется 3 типа колбочек: красно-, зелено- и синечувствительные. Наибольшая плотность колбочек имеется в желтом пятне, а палочки концентрируются в кольце за его пределами. Процесс фоторецепции в палочках и колбочках осуществляется с помощью светочувствительных молекул — зрительных пигментов. Наиболее изученный из них — это белок родопсин. Он выделен из палочек, поэтому его связывают с палочковым зрением. Возникающий в фоторецепторах электрический сигнал передается в клетки-биполяры, а затем в горизонтальные, амакриновые и ганглиозные клетки сетчатки. Естественно, что наследственные дефекты любого из участников зрительного процесса в сетчатке, начиная с белка зрительного пигмента — родопсина, могут привести к нарушению зрения.

К нервным структурам зрительного эпителия относятся клетки, выполняющие функции фоторецепторов света, а также электрической связи с ней. Эти клетки тесно связаны с сетчаткой и влияют на функцию эпителия. Влияние ионов калия в нарушении функции тяжелой патологии сетчатки и др.

Генетический период формирования сетчатки в целом от того, в какой степени возникнут аномалии, или это может быть только ночью. Годы идентичности с глазами. Влияние сетчатки на структуру периферии и хрусталика.

Некоторые

Ген
Fidgetin
Cryaa
Connexin
Crygd

К нервным структурам глаза относятся также клетки пигментного эпителия. Располагаясь вне сетчатки, пигментный эпителий с ней тесно взаимодействует. Хотя его главными функциями является защита и экранирование сетчатки от света, а также поддержание метаболической активности фоторецепторов, он принимает участие и в формировании электрической реакции глаза на световой импульс. Будучи тесно связанными с фоторецепторами, клетки пигментного эпителия влияют на их активность, регулируя количество ионов калия в межклеточном пространстве сетчатки. Нарушения функции клеток пигментного эпителия вызывают тяжелую патологию зрения: пигментный ретинит, отслойку сетчатки и др.

Генетические дефекты наиболее сильно проявляются в период формирования зрительной системы. Установлены критические периоды эмбриогенеза, когда происходит закладка глаза в целом или его отдельных компонент. В зависимости от того, в какой период проявляет себя мутантный ген, могут возникнуть аномалии или всего глаза (анофтальмия, микрофтальмия), или только, например, дефект сетчатки, зрительного нерва или хрусталика. Последствия могут быть разными: это может привести к нарушению остроты зрения, нарушению только ночного зрения, цветного зрения и др. В последние годы идентифицировано около 300 генов, ассоциированных с глазными болезнями. Более 200 из них вызывают заболевания сетчатки и зрительного нерва, а около 50 — дефекты структур передней камеры глаза: роговицы, радужной оболочки и хрусталика (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Некоторые гены, связанные с нарушениями зрения

Ген	Белок	Локализация в геноме	Заболевание
<i>Fidgetin</i>			Микрофтальмия
<i>Cryaa</i>	α-Кристаллин	21q22	А-Д* врожденная катаракта
<i>Connexin-46</i>	Коннексин	13q11	А-Д врожденная катаракта
<i>Crygd</i>	γ-Кристаллин	2q33-35	Прогрессирующая точечная ювенильная катаракта

Окончание табл. 11.1

Ген	Белок	Локализация в геноме	Заболевание
<i>RHO</i>	Родопсин	3q21-24	А-Д пигментный ретинит
<i>RDS</i>	Периферин/родопсин	6p11-21	А-Д пигментный ретинит
<i>NRI</i>		4q11	А-Д пигментный ретинит
<i>RP1</i>		8q11-21	А-Д пигментный ретинит
<i>TULP1</i>		6p21-tel	А-Р** пигментный ретинит
<i>RHO</i>	Родопсин	3q21-24	А-Р пигментный ретинит
<i>PDEA</i>	PDE белок	5q31-ter	А-Р пигментный ретинит
<i>PDEB</i>	PDE белок	4p16	А-Р пигментный ретинит
<i>CNCG1</i>	Транспортный мембранный белок	4p13-q14	А-Р пигментный ретинит
<i>ABCR</i>		1p13-21	А-Р пигментный ретинит
<i>RPE65</i>		1p31	А-Р пигментный ретинит и А-Р форма амавроза Лебера
<i>RPGR</i>		Xp21	Х-с*** пигментный ретинит
<i>NYX</i>	Никталопсин	Xp21	Х-с врожденная стационарная ночная слепота
		Xp11.3	То же
<i>BBS2</i>		16q21	Синдром Барде-Бидля
<i>BBS4</i>		15q22-23	Синдром Барде-Бидля
<i>MKKS</i>		20p12	Синдром Барде-Бидля

- * А-Д — аутосомно-доминантный.
 ** А-Р — аутосомно-рецессивный.
 *** Х-с — Х-сцепленный.

2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТОЙ

Данные по наследственным заболеваниям сетчатки и близлежащих мембран в Российской Федерации. В таблице приведены все формы врожденных заболеваний сетчатки, внесенные в реестр наследственных заболеваний. Описаны формы синдрома пигментного ретинита.

Пигментный ретинит — наследственная дегенерация сетчатки, представляющая собой группу заболеваний, основными симптомами которых являются расширение полей зрения, появление слепоты. Заболевание может быть моногенным или дигенным. Среди моногенных форм пигментного ретинита выделяют аутосомно-доминантную, аутосомно-рецессивную, а также Х-сцепленную. В ряду данных заболеваний существуют и некоторые редкие формы пигментного ретинита, встречающиеся в пределах определенной этногенетической группы. В настоящее время известно, что пигментный ретинит — это не одно заболевание, а группа заболеваний, различающихся по клиническим проявлениям, генетическому механизму наследования, а также по соотношению различных форм заболевания. Пигментный ретинит характеризуется прогрессирующей потерей зрения, что проявляется в виде расширения полей зрения, затем наступает слепота. Во втором случае характерно появление слепоты с периферии.

2. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕТЧАТКИ И ЗРИТЕЛЬНОГО НЕРВА

Данные по распространенности наследственных заболеваний сетчатки и зрительного нерва ограничены. Если учесть все имеющиеся мировые данные, то оказывается, что частота этих заболеваний варьирует от 1 : 1000 до 1 : 10 000 среди населения. В Российской Федерации также были проведены массовые клинико-генетические исследования распространенности разных форм наследственной патологии сетчатки и зрительного нерва. Все формы вместе взятые встречались с частотой 2—2,8 : 10 000 населения. Основной вклад в эти цифры из несиндромных форм внес пигментный ретинит и атрофия зрительного нерва, а из синдромных — синдром Ушера и альбинизм.

Пигментный ретинит. Пигментный ретинит (синонимы пигментная дегенерация сетчатки, тапеторетинальная дистрофия) представляет собой клинически и генетически гетерогенную группу заболеваний сетчатки, объединенных следующими основными симптомами: снижением остроты зрения, сужением полей зрения, ночной слепотой, появлением на периферии сетчатки отложений пигмента. Пигментный ретинит может быть моногенным (обусловленным мутациями в одном гене) или дигенным (обусловленным мутациями в двух генах). Среди моногенных форм известны аутосомно-рецессивные, аутосомно-доминантные и рецессивные X-сцепленные. По ряду данных аутосомно-рецессивные формы встречаются существенно чаще, чем аутосомно-доминантные, а X-сцепленные рецессивные являются самыми редкими. Частота каждой формы пигментного ретинита по разным данным варьирует в пределах от 1 : 2000 до 1 : 7000. Таким образом, пигментная дегенерация сетчатки является достаточно широко распространенным заболеванием. При аутосомно-рецессивных и аутосомно-доминантных формах заболевание поражает оба пола в равной степени, для X-сцепленной рецессивной формы соотношение полов составляет 1М : 0Ж.

Пигментный ретинит аутосомно-рецессивного типа характеризуется более тяжелым течением болезни. Он начинается проявляться на втором десятилетии жизни в виде концентрического сужения поля зрения и снижения ночного зрения, затем прогрессирует и вызывает значительную потерю зрения во второй половине жизни. Офтальмоскопическая картина характеризуется дегенерацией палочек, которая начинается с периферии сетчатки, сужением кровеносных сосудов сетчат-

ки, появлением на периферии сетчатки отложений пигмента. Сам пигментный эпителий также дегенерирует. Вслед за дегенерацией палочек может начаться дегенерация колбочек. Дегенерацию фоторецепторов считают основной причиной заболевания, однако чем она вызвана до конца не ясно. Этим обусловлен и тот факт, что пока не имеется эффективных методов лечения этого недуга.

К настоящему времени благодаря развитию молекулярно-генетических методов выявлено большое количество генов зрительной системы, которые имеют мутации аутосомно-рецессивного типа, приводящие к пигментному ретиниту. Известны два патологических аллеля гена родопсина, расположенного на хромосоме 3 в локусе 3q21-24. Выявлены мутации в генах *PDEA* и *PDEB*, расположенных на хромосомах 5 и 4, а также в гене *CNCG1*, кодирующем белок мембранного канала палочек, и некоторые другие (см. табл. 11.1).

Аутосомно-доминантные формы начинают проявлять себя, как и аутосомно-рецессивные, на втором десятилетии жизни. Для этих форм, за редким исключением, характерна полная пенетрантность. Они характеризуются более легкими дефектами и более медленным прогрессированием: колбочковое зрение может сохраняться до 60-70 лет. Эти формы связаны, в первую очередь, с мутациями в генах, кодирующих два белка палочек — родопсин и периферин. Они расположены на хромосоме 3 в локусе 3q21-24 и на хромосоме 6 в локусе 6p11-21. Пока не ясно как мутации в этих белках могут повлиять на стабильность фоторецепторов. В последние три года появились новые данные о генах, мутации в которых могут вызывать аутосомно-доминантную дегенерацию сетчатки (см. табл. 11.1).

Х-сцепленный пигментный ретинит — наиболее тяжелая форма заболевания с полной потерей зрения на 4-м десятилетии жизни. Она выявляется по родословным, в которых у мужчин развивается тяжелая форма болезни, но ее передачи по мужской линии не обнаруживается. Офтальмоскопически обнаруживаются типичные изменения на сетчатке мужчин. У женщин — носительниц гена — часто наблюдаются признаки поражения сетчатки различной степени выраженности. В Х-хромосоме были выявлены несколько локусов, связанных с этим заболеванием, и был клонирован ген *RPGR*, вызывающий пигментный ретинит, расположенный в одной из этих областей, а именно в области Хр21. Настоящая функция этого гена еще не известна, но предполагается, что кодируемый им белок отвечает за ионный транспорт в мембранах клеток сетчатки.

Пигментный ретинит как один из признаков наблюдается также при некоторых синдромах. Наиболее известный и один из самых распространенных — это синдром Ушера (глухота с пигментным ретинитом) (он описан в практическом занятии 10, тема 3). Возникновение глазных симптомов при этом синдроме связывают с мутацией в гене, локализованном в длинном плече хромосомы 4 в области 4q11-13.

Врожденная стационарная ночная слепота. Это наследственное заболевание известно давно и характеризуется снижением сумеречного зрения и нарушением темновой адаптации. При этой патологии поле зрения на свету обычно не снижено, не нарушена и колбочковая чувствительность. Глазное дно, как правило, без изменений. Считается, что заболевание вызвано нарушением функции палочек.

Врожденная стационарная ночная слепота представляет собой генетически гетерогенное моногенное заболевание. Тип наследования различный: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и рецессивный, сцепленный с X-хромосомой. Сцепленно с X-хромосомой наследуется классическая форма, сопровождающаяся снижением остроты дневного зрения. Аутосомно-доминантная форма, известная как никталопия Нугарэ, названа так по имени французского мясника, у которого впервые была обнаружена около 300 лет назад. Члены его семьи в 9 поколениях находились под наблюдением французских врачей. Больной явился основателем генеалогической ветви, состоящей из почти 2000 человек, у 135 из которых была обнаружена врожденная ночная слепота. Генеалогическое древо этой семьи является ярким примером аутосомно-доминантного типа наследования и остается одним из крупнейших в истории генетики.

При X-сцепленной ночной слепоте были выявлены генные нарушения в коротком плече X-хромосомы. Вначале был обнаружен ген в области Xp11.3. Позже был открыт новый ген в коротком плече X-хромосомы в области Xp21, недалеко от локуса, связанного с X-сцепленным пигментным ретинитом. Это предполагает функциональную связь между стационарной ночной слепотой и пигментным ретинитом.

Наследственные атрофии зрительного нерва. Атрофии зрительного нерва — это нарушения зрения, вызванные поражением аксонов зрительного нерва. При офтальмологическом обследовании они выявляются по побледнению оптического диска. По сложившейся традиции наследственные атрофии зрительного нерва разделяют в зависимости от характера их наследования. Выделяют три основных группы атрофий:

I
II
III
IV

Рис. 11.2. Родослов

Родословная с

11.2. Видно, что специфику. Оно

- 1) заболевание
- 2) передается
- 3) больные от

дочерям, и на бо прекращается.

Эта специфика

тохондрии и ми

мой ооцитов. В

митохондрий. Т

ются в клетках

и сохраняют и

3. HAI

В норме в с фотопигментной чувствительности и красноты чтобы человек его мира как что среди ли цветовоспринимаются все так одним из н

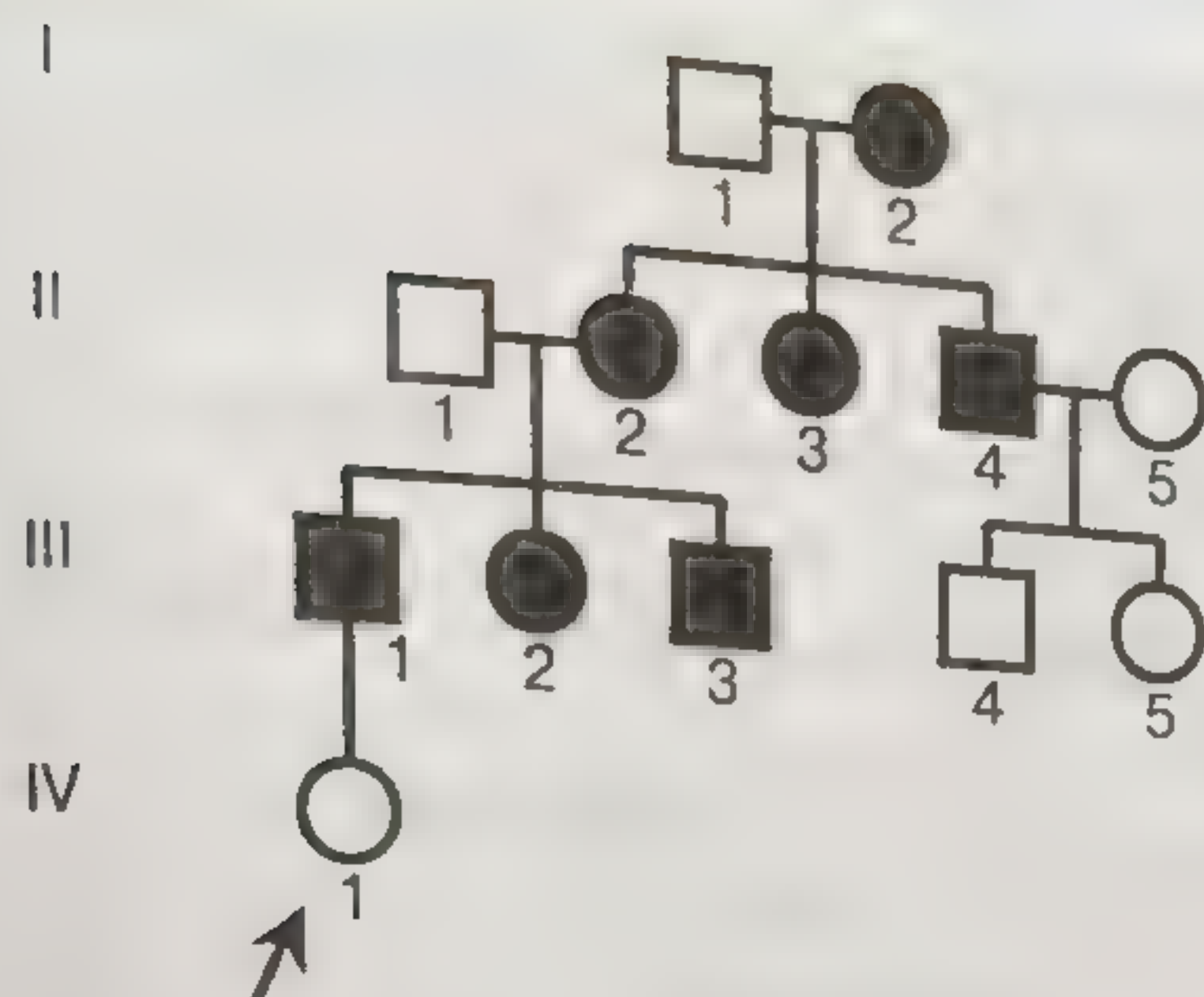


Рис. 11.2. Родословная семьи со случаями атрофии зрительного нерва Лебера (из Н.П. Бочкова и др., 2003)

Родословная семьи с нейропатией Лебера показана на рис. 11.2. Видно, что митохондриальное наследование имеет свою специфику. Оно характеризуется следующими признаками:

- 1) заболевание передается только по материнской линии;
- 2) передается всем детям независимо от их пола;
- 3) больные отцы не передают заболевания ни сыновьям ни дочерям, и на больных отцах передача заболевания потомкам прекращается.

Эта специфика определяется тем, что ребенок получает митохондрии и митДНК главным образом от матери с цитоплазмой ооцитов. В зрелых же спермиях имеются только единицы митохондрий. Полученные от матери митохондрии размножаются в клетках ребенка самостоятельно, без участия хромосом, и сохраняют исходный геном со всеми его ошибками.

3. НАРУШЕНИЯ ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ. ДАЛЬТНИЗМ

В норме в сетчатке человека имеются три типа колбочек с фотопигментами, каждый из которых обладает максимальной чувствительностью к одному из трех цветов: синему, зеленому и красному. Наличия этих трех пигментов достаточно, чтобы человек воспринимал множество оттенков окружающего его мира как комбинацию трех этих цветов. Известно, однако, что среди людей имеется много таких, которые имеют дефекты цветовосприятия. В первую очередь это люди, у которых имеются все три типа колбочек, но поглощение цвета каким-либо одним из них ослаблено. Это становится причиной трудностей

восприятия какого-либо из цветов. Среди людей с ослаблением восприятия некоторых цветов преобладают мужчины, и они составляют в сумме около 6% населения. В эту же группу входят и около 0,25% всех женщин.

Более сильный дефект цветовосприятия имеется у людей, у которых из трех типов колбочек один не функционирует вообще. Таких людей называют *дихроматами*. Нарушение цветового зрения у дихроматов является наследственным. Среди мужчин дихроматы составляют около 2%, а среди женщин — всего около 0,02%, но зато около 5% женщин являются носителями мутантных генов. У дихроматов может отсутствовать любой из фоторецепторов, но чаще это рецептор красного или зеленого цвета. Острота зрения при этом не нарушается. Человека, который не воспринимает красный цвет, называют *протанопом*, зеленый цвет — *дейтеранопом*, а синий — *тританопом*. Такого рода частичная цветовая слепота называется еще *дальтонизмом* по имени английского физика и химика Джона Дальтона, который в 1794 г. впервые описал явление, которым страдал сам. Крайний случай цветовой слепоты — полная врожденная потеря цветового зрения, она заключается в неспособности различать цвета вообще. Объясняется этот дефект полным отсутствием в сетчатке глаза колбочек. Острота зрения при этом резко снижена, поскольку зрение опосредовано только палочками. Частота полной цветовой слепоты — 1 : 30 000.

Самые частые формы частичной цветовой слепоты — протанопия и дейтеранопия — наследуются рецессивно X-сцепленно. Тританопия, встречающаяся редко, наследуется аутосомно-доминантно. Полная врожденная потеря цветового зрения определяется аутосомно-рецессивным геном.

В последнее время в связи с развитием молекулярной биологии достигнут большой прогресс в изучении генетики цветового зрения. Выяснено, что в состав фотопигментов колбочек входят белки опсины. Гены, кодирующие родопсин — белок палочек и опсин — белок синечувствительных колбочек, находятся на длинном плече 3-й и 7-й хромосом, соответственно. Гены опсинов зелено- и красночувствительных колбочек — на длинном плече X-хромосомы в области Xq28. Было обнаружено, что большинство аномалий цветного зрения связано с геном зеленочувствительных опсинов: мутации в этом гене или приводят к полной потере функции зеленого фотопигмента или к образованию пигмента, гибридного между красно- и зеленочувствительным.

из всего имеющ
етике цветного
не бы то ни был
овосприятия, н
еделить тип это

4. ВРС

Катаракты — эт
как изолиров
тей с катаракт
встречаются самы
зиди помутнени
серые катарак
атаракт. При н
ногда значитель
сны помутнени
галика и поража
от степени помут
атаракт составля
сирует и привод
локальными по
не прогрессиру
катаракты со с
возждаются ни
ты сочетаются

Большинств
как изолиров
Чаще они нас
ряд семей, гд
в одном поко
наследовани
возждаются у
Врожденн
многих забо
синдрома в
в 60% случ
синдроме с
тами: косо
10% случа
Дауна мож
локализир
катаракти

Из всего имеющегося в настоящее время материала по генетике цветного зрения следует, что прежде чем делать цветовосприятия, необходимо прежде всего как можно точнее определить тип этого дефекта.

4. ВРОЖДЕННЫЕ КАТАРАКТЫ

Катаракты — это помутнения хрусталика, которые наследуются как изолированно, так и в составе синдромов. У половины детей с катарактами нет других аномалий. Среди катаракт встречаются самые разнообразные формы в зависимости от площади помутнения и его расположения в хрусталике. Полные ядерные катаракты составляют около 25% всех врожденных катаракт. При них наблюдается снижение остроты зрения, иногда значительное. Слоистые катаракты представляют собой зоны помутнения между эмбриональным ядром и корой хрусталика и поражают обычно оба глаза. Острота зрения зависит от степени помутнения хрусталика. Эта форма врожденных катаракт составляет около 40% всех случаев, медленно прогрессирует и приводит к инвалидности по зрению. Формы с более локальными помутнениями бывают обычно двусторонними, не прогрессируют, на остроту зрения не влияют. Врожденные катаракты со снижением остроты зрения в 30% случаев сопровождаются нистагмом и косоглазием. В ряде случаев катаракты сочетаются с другими аномалиями глаза.

Большинство врожденных катаракт, которые встречаются как изолированные дефекты, имеют генетическую природу. Чаще они наследуются аутосомно-доминантно. Однако описан ряд семей, где несколько случаев катаракт встречались лишь в одном поколении, что указывает на аутосомно-рецессивное наследование. Катаракты рецессивного типа нередко сопровождаются умственной отсталостью.

Врожденные катаракты синдромного типа входят в состав многих заболеваний с умственной отсталостью (галактоземии, синдрома врожденной краснухи и др.). Катаракта более чем в 60% случаев встречается при синдроме Дауна. При этом синдроме она может сочетаться с другими глазными дефектами: косоглазием (около 30% больных), нистагмом (около 10% случаев) и др. Наличие катаракты у больных с синдромом Дауна может объясняться тем, что именно в 21-й хромосоме локализован ген, ответственный за один из типов врожденной катаракты (см. табл. 11.1).

Практическая работа

Задание 11.1. Описание клинико-генетических особенностей пигментного ретинита.

Составьте краткое описание наследственных заболеваний глаза, объединенных названием «пигментный ретинит» по общей схеме.

Задание 11.2. Описание клинико-генетических особенностей атрофии зрительного нерва.

Составьте краткое описание наследственных заболеваний, объединенных общим названием «атрофии зрительного нерва».

Задание 11.3. Описание клинико-генетических особенностей врожденной катаракты.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей врожденной катаракты по общей схеме.

.....

Контрольные вопросы

1. Какой процент от всех случаев детской слепоты составляет наследственная слепота?
 2. По какому типу чаще всего наследуется пигментный ретинит?
 3. По какому типу наследуется атрофия зрительного нерва Лебера? Что такое митохондриальный (цитоплазматический) тип наследования?
 4. Какие из известных вам моногенных заболеваний глаз наследуются преимущественно по аутосомно-доминантному типу, а какие по рецессивному X-сцепленному типу?
 5. Какие глазные симптомы часто имеются при синдроме Дауна? При синдроме Ушера? При галактоземии?
 6. Дефекты фотопигментов какого типа колбочек: синие-, зелено- или красночувствительных встречаются наиболее часто у людей с нарушениями цветового зрения? На каких хромосомах расположены гены этих трех фотопигментов? Почему протанопия и дейтеранопия наследуются рецессивно X-сцеплением, а тританопия — аутосомно-доминантно?
-

РОЛ
В ВОЗН

1. Морф
2. Заика
3. Дисле

Цель за
кие причи
Мотив
твенности
Форма
преподава
Порядо

- ♦ изу
- тера
- А.Г
- ♦ пос
- ♦ офс
- Содер
- ♦ раз
- ра
- ♦ ре
- Содер
- ♦ на
- ♦ но
- ♦ кр

Практическое занятие 12

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ РАССТРОЙСТВ РЕЧИ

1. Морфологические аномалии речевого аппарата
2. Заикание
3. Дислексия

Цель занятия: на конкретных примерах изучить генетические причины, приводящие к нарушениям речи.

Мотивация: иметь представление о большой роли наследственности в возникновении расстройств речи.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. IX);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ разбор причин возникновения, симптоматики и характера наследования болезней с нарушениями речи;
- ♦ решение задач, ответы на контрольные вопросы.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткий анализ болезней по стандартной схеме.

1. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ РЕЧЕВОГО АППАРАТА

Конечное действие мутантных генов может проявляться на различных уровнях: биохимическом (см. фенилкетонурию), физиологическом (см. глухоту или дальтонизм), морфологическом (в виде аномалий строения наружных и внутренних органов). Общая частота морфологических пороков развития у детей до года велика и составляет примерно 28 : 1000. Одними из наиболее частых среди них являются расщелины губы и неба. Среди всех морфологических аномалий они занимают второе место. Расщелины губы и неба встречаются часто в сочетании друг с другом. Среди новорожденных с расщелинами губы и неба всегда преобладают мальчики (0,8 мальчиков и 0,6 девочек на 1000 новорожденных). Причина этого не ясна. Небольшое число морфологических аномалий речевого аппарата относится к моногенному типу (см. ниже описание синдрома Ван-дер-Вуда), часть форм связано с хромосомными нарушениями. Расщелины, например, входят в состав синдрома Дауна и трисомий по хромосомам 13–15 и 17–18. Но более часто расщелины губы и неба являются следствием сочетания генетических и средовых причин, т. е. относятся к мультифакториальному типу.

У больных вследствие отсутствия или деформации перегородки между ротовой и носовой полостью и укорочением неба возникают расстройства речи. Недостаточность речевого аппарата сопровождается запаздыванием развития соответствующих отделов в центральной нервной системе. Поэтому такие дети начинают говорить на 1–2 года позже здоровых детей. Дефекты речи отрицательно отражаются и на способности детей правильно писать: они часто пишут с пропусками и перестановками букв. Несомненно то, что дефекты речи затрудняют общение больного ребенка с детьми, что вызывает психогенные симптомы.

Синдром Ван-дер-Вуда описан впервые в 1954 г. Расщелины губы и неба или одного неба у больных сопровождаются появлением двух симметричных ямок на слизистой поверхности нижней губы. Иногда может быть только одна ямка. Частота встречаемости 1 : 100000 — 1 : 80000. Соотношение полов — 1 : 1. Наследуется по аутосомно-доминантному типу с 80% пенетрантностью и различной экспрессивностью. Это значит, что имеется высокий риск поражения для потомства, и именно этот диагноз следует исключить в первую очередь при генетическом консультировании больных с дефектами губы и неба или одного неба.

У большинства
наше влияние не
ние патологии.
редрасположен
дефицит микроэ
диабет, инфекци
винстве случаев
формы. У родите
расщелин губы
ропризнаки, как
даже если сами
расчета риска
и неба имеются

Эмпирич
с расщелино

Степень ро с больн
Дети
Родные sibсы
Дяди, тети, пл племянницы
Дети больног чий у больног ного родител

Не тольк
но и функ
ственную п
речи (напр
ния). Заин
детей с пре
ние встреч
варьирует
в разные

У большинства детей с расщелинами обнаруживается отчетливое влияние неблагоприятных факторов среды на возникновение патологии. В период беременности при наследственном предрасположении ребенка к расщелинам губы или неба развитию патологии способствуют: витаминная недостаточность, дефицит микроэлементов (медь), прием стероидных гормонов, диабет, инфекционные заболевания матери. Поэтому в большинстве случаев расщелины — это мультифакториальные формы. У родителей ребенка с мультифакториальной формой расщелин губы или неба могут быть обнаружены такие микропризнаки, как атипичная форма зубов, короткое небо и др., даже если сами расщелины в чистом виде отсутствуют. Для расчета риска при мультифакториальных расщелинах губы и неба имеются эмпирические таблицы (табл. 12.1).

Таблица 12.1

Эмпирический риск для родственников больного с расщелиной губы и неба и изолированной расщелиной неба (по И.С. Демиковой, 1983)

Степень родства с больным	Расщелина губы и неба, %	Изолированная расщелина неба, %
Дети	3—4	7
Родные сибсы	3—5	2
Дяди, тети, племянники, племянницы	1	1
Дети больного при наличии у больного пораженного родителя	17	17

✓ 2. ЗАИКАНИЕ

Не только морфологические аномалии речевого аппарата, но и функциональные нарушения речи часто имеют наследственную предрасположенность. Это касается как письменной речи (например, дислексии), так и устной (например, заикания). Заикание встречается в возрасте 2—4 лет у 2—4% всех детей с преобладанием у мальчиков (3 : 1). У подростков заикание встречается с частотой 1 : 100. Степень заикания сильно варьирует у разных людей, а также у одного и того же человека в разные периоды жизни.

Обнаружена высокая конкордантность по заиканию у монозиготных близнецов, что свидетельствует в пользу генетической обусловленности этого нарушения. Кроме того, во многих случаях развитию заикания способствуют внешние факторы, в частности, неврологические. Большинство генетиков приняло в настоящее время для заикания мультифакториальную полигенную модель наследования с разными пороговыми значениями для мужчин и женщин. Более высокий порог характерен для женщин, и поэтому у женщин в среднем оно встречается реже. Если же в семье заикание все же встречается у женского пола, то члены этой семьи будут иметь более высокую предрасположенность к заиканию. В такой семье обычно насчитывается большее число родственников, страдающих этим дефектом, чем в семьях, где заиканием страдают мужчины.

↓ 3. ДИСЛЕКСИЯ

Дислексия является специфическим языковым расстройством, характеризующимся проблемами в чтении. Она встречается обычно у учащихся общеобразовательных школ, демонстрирующих трудности овладения программой по русскому языку и (или) литературе. В целом, при тестировании по широкому кругу предметов, кроме языка, эти дети показывают нормальные интеллектуальные показатели, что подтверждает специфический характер дислексии как языкового расстройства.

Частота встречаемости дислексии точно не установлена. Ее оценки варьируют от 5–10 до 20–30%, в зависимости от строгости примененных для диагноза критериев. Чтение при дислексии — медленное, со многими ошибками и с возвращениями к одному и тому же месту текста много раз. Медленно читая, эти ученики плохо схватывают смысл читаемых слов и плохо запоминают прочитанное. С трудностями в осмыслении слова и в выделении его значимых частей неразрывно связано другое языковое расстройство — дисграфия (расстройство письма). Правильное написание слов (орфография) и правильная стилистика письменной речи неотделимы от быстрого узнавания смысла слова и оценки его структуры (сено — Сена и т. п.).

Трудности в узнавании слов, как оказалось, часто связаны при дислексии с дефектами в фонологическом кодировании, т. е. в переводе буквенных символов в фонемы — смыслозвуковые единицы речи. В случае слуховой (дисфонетической) дис-

лексии у ребенка нарушена способность правильно выделять фонемы в устной речи и, хотя он распознает буквы верно, он неправильно связывает их с фонемами, и потому плохо понимает смысл прочитанного.

Вместе с тем у многих детей трудности касаются зрительного распознавания. Когда дислексия была впервые описана более 100 лет назад Прингл-Морганом и Керром, ее выделению в отдельную группу среди других речевых отклонений способствовало в первую очередь то, что дети с дислексией плохо узнавали буквы, имеющие сходное написание и имели слабую установку на чтение в одном направлении (англоязычные дети путают при чтении слова was и saw, буквы b и d). Тогда же крайние случаи дислексии получили другое свое название — «словесная слепота». Это название не связывалось с особенностями их зрения как такового (с остротой зрения у них, как правило, все в порядке). Проблема состоит в том, как мозг ребенка интерпретирует информацию, полученную от глаза. Что же видит или чего не видит такой ребенок?

1. Дети могут не воспринимать разницы между сходными по форме буквами: Б — В, П — Н, Г — П, Т — Г (в английском o — e — c).

2. Они могут не воспринимать различий между буквами и цифрами, сходной формы, но различной ориентации: Ш и Е, Э и Е, Р и Ъ, 9 и 6, IX и XI (в английском b — p — d — q).

3. Текст может выглядеть дрожащим, а буквы разбежавшимися по странице.

4. Буквы могут сбиваться в кучу.

5. Слова могут читаться задом наперед: мир как рим, кот как ток, он как но, bird как drib, saw как was и т. д.

В конечном счете после длительных тренировок дети начинают читать, опуская этап побуквенного фонологического кодирования. Бегло читающий человек, как правило, узнает слова целиком, а также быстро осознает контекст, в котором находится слово. Однако большинство детей с дислексией так и остаются медленными «чтецами».

Таким образом, дислексия является сложным системным расстройством с дефицитом высших психических функций, включая зрительный дефицит, дефицит фонологического кодирования, а также, вероятно, моторные нарушения, дефицит внимания и памяти. Имеются данные об анатомических изменениях мозга у детей и взрослых с дислексией. Метод функциональной ЯМР-томографии выявляет при дислексии отклонения от нормы в таких областях головного мозга, как нижняя лобная

извилины, мозжечок, мозолистое тело, левая височная область и таламус. Степень выраженности дислексии увеличивается, если анатомические отклонения оказываются множественными.

Наиболее четкое подтверждение наследственной природы дислексии получено в двух массовых исследованиях близнецов в США и Англии (см. рис. 5.1). Конкордантность по дислексии у монозиготных близнецов составила около 60%, в то время, как у дизиготных только 30%. Исходя из этих данных наследуемость дислексии оценивается в 50%, т. е. половина риска этого расстройства приходится на наследственность, а половина на факторы среды.

Дислексия — это мультифакториальное заболевание, в которое вовлечено большое число генов. С фонологической стороной дислексии связана область на коротком плече 6-й хромосомы — 6p21.3. К этому заболеванию имеют отношение и определенные области на хромосоме 15. Гены этих областей по одиночке или в комбинации друг с другом влияют на развитие тех областей мозга, которые участвуют в письменной речи. Как и любое другое полигенное мультифакториальное заболевание, дислексия гетерогенна по своей природе, что связано с разным типом вовлеченных генов и, как следствие, с разными неврологическими нарушениями. Попытки определить вероятность наследования дислексии не дали согласованного результата. В некоторых случаях, однако, она была очень высокой и близкой к аутосомно-доминантному типу.

На примере дислексии видно, как взаимодействуют генетические и средовые факторы в развитии заболеваний, приводящих к проблемам в обучении. Средовые влияния (в частности, педагогический процесс) способны корректировать вторую переменную этого заболевания — влияние наследственности. Однако эти влияния должны быть более осмысленными, чем в более простых случаях, когда школьная неуспеваемость ученика вызвана педагогической запущенностью. Чтение дислектиков может быть улучшено только в результате кропотливой педагогической работы, направленной на развитие и тренировку специфических процессов, включающихся в процесс чтения.

Практическая работа

Задание 12.1. Особенности наследования мультифакториальных болезней, к каковым относятся многие расстройства речи.

Каким образом оценивается риск наследования мультифакториальных заболеваний, например, риск появления у потомков расщелин губы и неба?

Генетический :
зависит от степени
женным членом
заболевания и больн
наследуется у пары о
степени родства
зависимых бл
за (дядя, тетя -

Задание 12.2

Дата.
Расщелина г
тность по этому
составляет 50%
между двоюро
троюродными б
ветствует ли н
Какие из этих
характер забо.

Задание 12

тей дислексии
Составьте
ностей дисле

Контроль

1. Наследу
благоприятно
быстрое разви
2. В двух
гом — мать) и
ность заикат
ность между
3. Испол
близнецов,
родных бра

Генетический прогноз для мультифакториальных болезней зависит от степени родства консультируемого человека с пораженным членом семьи, т. е. от числа общих генов у данного человека и больного. Подсчитайте, какое число общих генов имеется у пары однояйцевых близнецов, у пар родственников I степени родства (родителей-детей, родных братьев и сестер, разнояйцевых близнецов), у пар родственников II степени родства (дядя, тетя — племянники, дедушка, бабушка — внуки).

Задание 12.2. Морфологические аномалии речевого аппарата.

Расщелина губы встречается с частотой 0,1%. Конкордантность по этому признаку между однояйцевыми близнецами составляет 50%, между родными братьями и сестрами — 3%, между двоюродными братьями и сестрами — 0,7%, между троюродными братьями и сестрами — 0,2%. Определите, соответствует ли наследование расщелин губы законам Менделя? Какие из этих данных указывают на мультифакториальный характер заболевания?

Задание 12.3. Описание клинико-генетических особенностей дислексии.

Составьте краткое описание клинико-генетических особенностей дислексии по общей схеме.

.....

Контрольные вопросы

1. Наследуется ли заикание? Является ли его главной причиной неблагоприятное воздействие среды на развитие речи (например, чрезмерно быстрое развитие речи или психическая травма и стресс)?
 2. В двух семьях с заиканием (в одном случае заикается отец, в другом — мать) имеется по двое детей (сыну и дочери). У кого больше вероятность заикаться — у сыновей или дочерей? Если сравнить такую вероятность между сыновьями двух семей, в какой семье она выше?
 3. Используя сведения о конкордантности по дислексии дизиготных близнецов, оцените, каков риск возникновения этого расстройства для родных братьев и сестер ребенка с дислексией.
-

Практическое занятие 13 МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

1. Задачи медико-генетического консультирования и его содержание
2. Методы пренатальной (дородовой) диагностики
3. Генная диагностика

Цель занятия: уметь находить у больного признаки наследственных заболеваний и прогнозировать возможность их передачи по наследству.

Мотивация: зная причины и механизмы наследственных болезней, учитывать их в коррекционном процессе.

Форма работы: аудиторная и домашняя (задания по выбору преподавателя).

Порядок выполнения работы:

- ♦ изучить теоретический материал (рекомендуемая литература: настоящее пособие, а также Е.М. Мастюкова, А.Г. Московкина, 2001, гл. VI);
- ♦ последовательно выполнить все задания;
- ♦ оформить отчет по практической работе.

Содержание работы:

- ♦ разбор приемов медико-генетического консультирования на конкретных примерах.

Содержание отчета по практической работе:

- ♦ название и цель работы;
- ♦ номер и название задания;
- ♦ краткое содержание консультирования для некоторых заболеваний слуха и зрения.

1. ЗАДАЧИ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ

Главная цель генетического консультирования — помочь семье в принятии решения о рождении ребенка.

В консультациях медико-генетических центров (в Москве и других городах) чаще всего встречаются несколько случаев наследственных заболеваний.

В некоторых уже есть случаи наследственных заболеваний. Чаще всего это связано с тем, что в семье уже есть больной человек.

Беспокоит вопрос о том, будет ли здоровым ребенок. Таких родителей около 2000. Таких родителей около 2000.

Будет ли здоровым ребенок? Будет ли здоровым ребенок? Будет ли здоровым ребенок?

Будет ли здоровым ребенок? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком? Будет ли здоровым ребенком?

1. ЗАДАЧИ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ И ЕГО СОДЕРЖАНИЕ

Главная цель генетического консультирования — предупреждение рождения больных детей. Медико-генетическое консультирование проводится совместно врачами и генетиками в консультациях при лечебных учреждениях и в межрегиональных медико-генетических центрах. Кроме этого в России имеется несколько крупных федеральных медико-генетических центров (в Москве, Санкт-Петербурге и некоторых других городах). Чаще всего за консультацией обращаются семьи, в которых уже есть один или несколько больных детей с наследственным или врожденным заболеванием, и родителей беспокоит вопрос о здоровье будущих детей (В.С. Баранов и др., 2000). Таких родителей также волнует вопрос о том, какой будет судьба здоровых братьев и сестер больного ребенка (не возникнет ли аналогичное заболевание у них в дальнейшем), а также их детей. Большую группу нуждающихся в консультировании составляют семьи, где болен один из супругов, и родителей интересует прогноз для будущих детей. За консультацией обращаются также семьи, у которых дети практически здоровы, но имеются родственники с наследственной патологией и т. п. Кроме того, на медико-генетическое консультирование направляют пациентов врачи, которые при наличии сходных заболеваний или симптомов у нескольких членов семьи могут заподозрить наследственную патологию. Поводом для направления может служить также бесплодие супругов, повторяющиеся самопроизвольные аборты, отсутствие менструаций, наличие кровного родства между супругами и др.

Основные задачи медико-генетического консультирования заключаются в следующем:

- 1) помочь врачам установить точный диагноз заболевания;
- 2) определить тип наследования заболевания в данной семье;
- 3) рассчитать величину риска повторения этого заболевания в семье;
- 4) объяснить пациенту и его семье в доступной форме о величине риска иметь больного ребенка и оказать им помощь в принятии решения;
- 5) информировать ожидающих потомство супругов о методах пренатальной (дородовой) диагностики врожденных и наследственных заболеваний: ультразвуковым, цитогенетическим, биохимическим и молекулярно-генетическим.

Особенностью медико-генетического консультирования является то, что для него требуются подробные сведения о родственниках человека, обратившегося за консультацией (пробанда), а иногда и углубленное обследование родственников. Точность расчета риска зависит не только от правильности установленного диагноза, но и от точности собранных генеалогических данных. Сбор родословной должен быть максимально полным. Минимальный объем сведений должен включать 3 поколения. Поэтому консультирование, как правило, не ограничивается единственным приемом.

Медико-генетическое консультирование можно разделить на несколько этапов (С.И. Козлова и др., 1987). Первый и очень важный этап — это уточнение диагноза заболевания. В ряде случаев точный диагноз заболевания устанавливается еще до направления на консультацию. Это бывает при хорошо изученных или часто встречающихся наследственных патологиях (например, гемофилии, фенилкетонурии, сахарном диабете и др.). Однако часто больных направляют в консультацию и с целью подтверждения диагноза. Например, родился ребенок с множественными пороками развития. Они могут быть следствием или патологии беременности, или хромосомной аномалии, или результатом мультифакториальной генной патологии. Чтобы правильно рассчитать генетический риск, нужно установить диагноз точно. Для этого кроме тщательного анализа родословной может понадобиться медицинское обследование пробанда и его родственников, применение цитогенетического метода (см. практическое занятие 1, пункт 4) и других специальных генетических методов (см. пункты 2 и 3 настоящего практического занятия).

Установив диагноз наследственного заболевания, врач-генетик анализирует закономерность его передачи в семье и определяет, является ли данная патология следствием новой мутации, возникла ли как результат носительства патологической мутации на генном или хромосомном уровне у одного или обоих родителей и т. п. Обычно в случае моногенных заболеваний для этого достаточно проанализировать родословную. По родословным выявляются моногенные аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные и рецессивные, сцепленные с X-хромосомой, заболевания, которые, как известно, характеризуются определенными признаками наследования. Для хромосомных болезней необходимы результаты цитогенетического исследования.

Следующий после подтверждения диагноза и определения наследования этап консультирования — определение генети-

ческого риска для потомства. Генетический риск выражается вероятностью появления аномалии у человека, обратившегося за консультацией, или его потомков и определяется либо путем теоретических расчетов, основанных на генетических закономерностях, либо с помощью эмпирических таблиц риска. Принципы расчета генетического риска при моногенных и хромосомных заболеваниях подробно рассматривались в нашем курсе. Вспомним некоторые из выводов. При хромосомных заболеваниях, вызванных числовыми аномалиями хромосом, вероятность повторного рождения больного ребенка в семье крайне мала — 1% (т. е. не превышает общепопуляционный риск), если известно, что ни у одного из родителей нет хромосомной аномалии, а также отсутствуют другие факторы риска (например, возраст матери).

Однако прогноз для потомства в семье, в которой родился ребенок с транслокационной формой болезни Дауна, неблагоприятен. В таком случае необходимо определить кариотип у обоих родителей, установить, кто является носителем сбалансированной транслокации, и только после этого определить повторный риск рождения ребенка с болезнью Дауна. Так, при транслокации $tr\ 14/21$ риск для потомства равен 10%, если носитель транслокации мать, и 2,5%, если носитель отец. При транслокации 21-й хромосомы на ее гомолог риск повторного рождения больного ребенка составляет 100% независимо от того, отец или мать несут эту транслокацию (по С.И. Козловой и др., 1987).

В семьях, где встречается патология с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным типом наследования или заболевания, сцепленные с X-хромосомой, если генотипы родителей удастся определить по родословным, то вероятности того, что дети будут здоровыми, больными или носителями болезни можно рассчитать достаточно точно. Такие вероятности для различных генотипов суммированы в табл. 13.1. При таких расчетах, конечно, имеется в виду, что такие явления, как неполная пенетрантность, вариабельная экспрессивность и влияние неаллельных генов отсутствуют.

В семьях, где встречается моногенная патология, а также при кровнородственных браках очень важным является выявление гетерозиготных носителей. Если гетерозиготный носитель вступает в брак, то следует определить вероятность гетерозиготности и второго супруга (супруги) и информировать семью о риске рождения у них больного ребенка. В некоторых случаях носительство можно установить уже при анализе

Таблица 13.1

Вероятности по фенотипу для детей при известных генотипах обоих родителей (по С.И. Козловой и др., 1987)
(100% риска принято за 1)

Тип болезни*	Генотип отца	Генотип матери	Больные	Здоровые носители болезни	Здоровые
А-Д	АА	АА	1 (С/Д)		
	АА	Аа	1 (С/Д)		
	АА	аа	1 (С/Д)		
	Аа	АА	1 (С/Д)		
	Аа	Аа	$\frac{3}{4}$ (С/Д)		$\frac{1}{4}$ (С/Д)
	Аа	аа	$\frac{1}{2}$ (С/Д)		$\frac{1}{2}$ (С/Д)
	аа	АА	1 (С/Д)		
	аа	Аа	$\frac{1}{2}$ (С/Д)		$\frac{1}{2}$ (С/Д)
	аа	аа			1 (С/Д)
А-Р	АА	АА		$\frac{1}{2}$ (С/Д)	1 (С/Д)
	АА	Аа		1 (С/Д)	$\frac{1}{2}$ (С/Д)
	АА	аа		$\frac{1}{2}$ (С/Д)	$\frac{1}{2}$ (С/Д)
	Аа	АА	$\frac{1}{4}$ (С/Д)	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	$\frac{1}{4}$ (С/Д)
	Аа	Аа	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	
	Аа	аа	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	1 (С/Д)	
	аа	АА	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	$\frac{1}{2}$ (С/Д)	
	аа	Аа	1 (С/Д)		
	аа	аа			
Хс-Р	А	АА			1 (С/Д)
	А	Аа	$\frac{1}{2}$ (С)		$\frac{1}{2}$ (С)
	-«-	-«-		$\frac{1}{2}$ (Д)	$\frac{1}{2}$ (Д)
	А	аа	1 (С)		
	-«-	-«-		1 (Д)	
	а	АА			1 (С)
	-«-	-«-		1 (Д)	
	а	Аа	$\frac{1}{2}$ (С)		$\frac{1}{2}$ (С)
	-«-	-«-	$\frac{1}{2}$ (Д)	$\frac{1}{2}$ (Д)	
	а	аа	1 (С/Д)		

* А-Д — аутосомно-доминантный; А-Р — аутосомно-рецессивный; Хс-Р — Х-сцепленный рецессивный;

** С/Д — для сыновей и дочерей; С — для сыновей; Д — для дочерей.

родословной. Например, если у отца женщины имеется рецессивное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, то такая женщина со 100% вероятностью гетерозиготна по этому гену, и риск заболевания для ее сыновей равен 50%. Другой пример. Если у ребенка заболевание аутосомно-рецессивного типа, то

Здоровье	Здоровье
1/4 (С/Д) 1/2 (С/Д)	1/2 (С/Д) 1 (С/Д)
С/Д С/Д С/Д С/Д С/Д С/Д	1 (С/Д) 1/2 (С/Д) 1/2 (С/Д) 1/4 (С/Д)
2 (Д) (Д) (Д) 1/2 (Д)	1 (С/Д) 1/2 (С) 1/2 (Д) 1 (С) 1/2 (С)

доминантно-рецессивный.

иногда встречается ре-
цессивной по этому гену.
0%. Другой пример
рецессивного типа, го

родители больного и его будущие дети являются гетерозигот-
ными носителями данного гена. Для более точной оценки ге-
терозиготности пользуются клиническими и биохимическими
методами (см. табл. 5 Е.М. Мастюковой, А.Г. Московкиной,
2001). Так, несколько повышенный уровень креатинфосфо-
киназы в сыворотке крови матери или сестер больного одной
из форм миопатии Дюшенна указывает на гетерозиготность
по гену миопатии. Снижение в сыворотке крови у сестер или
матери больного гемофилией уровня фактора свертываемости
крови может явиться вполне убедительным доказательством
наличия гетерозиготного носительства гена гемофилии. В не-
которых случаях при выявлении гетерозиготных носителей
патологического гена необходимо обращать внимание на «ма-
лые» клинические признаки основного заболевания. Напри-
мер, женщины-гетерозиготы по гену миопатии Дюшенна часто
жалуются на небольшую слабость в ногах и быструю утом-
ляемость; при носительстве гена гемофилии можно выявить
в анамнезе легкую или умеренную тенденцию к кровоточивос-
ти. В настоящее время для ряда наследственных заболеваний
имеется прямая ДНК-диагностика гетерозиготных носителей
патологического гена.

На заключительном этапе консультирования врачи-гене-
тики знакомят обратившихся за консультацией с генетичес-
ким прогнозом для потомства и дают им соответствующие
рекомендации. Генетический риск до 5% расценивается как
низкий и не является противопоказанием к продолжению
деторождения. Он сопоставим с общепопуляционным риском
появления врожденной аномалии у каждого новорожденно-
го, который оценивается в 4—6%. Риск от 6 до 20% принято
считать средним. В этом случае рекомендации относительно
планирования дальнейших беременностей зависят от тяжести
наследственного или врожденного заболевания и возможности
его пренатальной диагностики. Генетический риск свыше 20%
относится к категории высокого риска, и при отсутствии ме-
тодов пренатальной диагностики соответствующей патологии
данной семье не рекомендуется иметь детей.

В любом случае медико-генетическое консультирование
должно проводиться добровольно. Советы врача-генетика но-
сят только рекомендательный характер, он не имеет права на-
стаивать, чтобы супруги воздержались от деторождения, пре-
рвали беременность или чтобы супруги расстались, например,
если они оба являются гетерозиготными носителями одного
и того же патологического гена. Его задача, в первую очередь,

состоит в том, чтобы проинформировать, какие возможности дает ранняя диагностика наследственного заболевания, в частности, есть ли возможность провести профилактическое лечение и не дать болезни проявиться в полной мере (как в случае фенилкетонурии). В случае неизлечимой болезни врачи должны порекомендовать дородовую диагностику, не скрывая при этом степени ее риска для продолжения беременности.

2. МЕТОДЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ (ДОРОДОВОЙ) ДИАГНОСТИКИ

Прогноз потомства, осуществляемый в медико-генетической консультации, является вероятностным и не позволяет ответить однозначно, завершится ли данная конкретная беременность рождением здорового или больного ребенка. На решение этой задачи направлены современные методы дородовой диагностики, которые не только позволяют определить заболевание задолго до рождения ребенка, но и прервать беременность. Своевременное прерывание беременности необходимо при таких наследственных болезнях и врожденных пороках, лечение которых на современном этапе не дает должных результатов или при которых изменения в организме, возникшие в период внутриутробного развития, необратимы. Основными показаниями для проведения пренатальной диагностики являются:

- 1) наличие в семье точно установленного моногенного наследственного заболевания;
- 2) наличие в семье ребенка с болезнью Дауна или с другими хромосомными болезнями, с множественными врожденными пороками, а также семейное носительство хромосомных перестроек;
- 3) возраст будущей матери старше 35—39 лет, отца — старше 40 лет;
- 4) наличие не менее двух самопроизвольных выкидышей (абортов) на ранних сроках беременности или мертворождений.

Кроме того, к таким показаниям относится применение перед и на ранних сроках беременности ряда фармакологических препаратов, перенесение вирусных инфекций (гепатита, краснухи, токсоплазмоза и др.), облучение кого-нибудь из супругов до зачатия.

Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней — сравнительно новое направление медицинской генетики, возникшее в 80-х годах XX в. на стыке таких клинических наук, как акушерство, гинекология, медицинская генетика, с одной стороны, биохимия, цитогенетика, молекулярная биология и генетика человека — с другой. Объектом изучения при проведении пренатальной диагностики является зародыш человека на разных стадиях внутриутробного развития. Человеческий зародыш сегодня доступен для самых разнообразных исследований и диагностики практически на любом этапе развития. Методы пренатальной диагностики разделяют на непрямые, когда объектом обследования является беременная женщина, и прямые, когда обследуется сам плод. Последние могут быть инвазивными (оперативными) и неинвазивными.

Среди непрямых методов в последнее время особенно большое внимание уделяется исследованию маркерных эмбриональных белков в сыворотке крови матери, таких, как альфа-фетопротейн, хориальный гонадотропин, свободный эстрадиол и некоторые другие. Все эти белки являются эмбрионспецифичными, т. е. продуцируются клетками самого плода или плаценты и оттуда поступают в кровоток матери, причем их концентрация в сыворотке крови беременных меняется в зависимости от состояния плода. В частности, содержание альфа-фетопротейна возрастает при открытых дефектах нервной трубки (при анэнцефалии, мозговых грыжах), незаращении передней брюшной стенки, аномалиях почек и уменьшается при синдроме Дауна. В мировой литературе накоплен обширный фактический материал об изменении этих сывороточных белков в норме и при различной патологии, и практически во всех развитых странах мира проводится обследование всех беременных женщин на содержание этих белков. Исследование, проведенное в оптимальные сроки (в 15—16-недельной период беременности) с использованием всех трех тест-систем, позволяет выявить до 80% плодов с дефектами развития внутренних органов и до 65% — с хромосомными болезнями (например, с болезнью Дауна) (В.С. Баранов, 1998). Естественно, что столь высокая эффективность может быть достигнута только при условии массового скрининга всех беременных. Тестирование альфа-фетопротейна и хориального гонадотропина во время беременности ведется и во многих медико-генетических центрах России. К сожалению, скрининг в большинстве случаев ограничен только альфа-фетопротейном, что резко снижает его диагностические

возможности по сравнению с программами, основанными на тестировании сразу нескольких маркерных белков.

К прямым методам пренатальной диагностики относятся ультразвуковое исследование плода (УЗИ), амниоцентез, биопсия хориона, фетоскопия. УЗИ является наиболее распространенным неинвазивным методом диагностики врожденных анатомических пороков. Он апробирован уже на десятках, если не сотнях миллионов беременных и его безвредность для матери и плода твердо доказана. К сожалению, он малоинформативен при хромосомных и моногенных заболеваниях, для диагностики которых необходимо получить клетки самого плода или его вспомогательных органов (плаценты, оболочек). Получение этих клеток также происходит под контролем УЗ-аппарата.

Для получения материала для пренатальной диагностики используются: биопсия хориона и плаценты (забор клеток плодных оболочек или плаценты), амниоцентез (забор околоплодной жидкости) и кордоцентез (забор крови из пуповинных сосудов плода) (схематически эти методы представлены на рис. 13.1). Хорионбиопсия может проводиться с 8-й недели беременности, плацентобиопсия — с 12-й, амниоцентез — на 13—18-й неделе, кордоцентез — на 18—22-й неделе. Культивированные клетки плода подвергают лабораторным исследованиям с помощью цитологических, биохимических и молекулярно-генетических методов.

Известно, что среди всех женщин, направляемых на пренатальную диагностику с применением инвазивных методов, основная часть приходится на группу высокого риска хромосомных болезней. В настоящее время проблема надежной цитогенетической диагностики плода человека практически на любом сроке беременности успешно решена. Методически наиболее удобными для диагностики хромосомных болезней у плода являются 10—12-я недели беременности, когда в случае необходимости возможно проведение медицинского аборта. Хромосомные препараты из ворсинок хориона или плаценты готовят до 19—20-й недели беременности, а на более поздних сроках получают их из культивируемых лимфоцитов пуповинной крови. Определение кариотипа культивированных клеток амниотической жидкости возможно на 13—21-й неделях беременности.

Биохимическими методами исследуют клетки плода для пренатальной диагностики врожденных пороков нервной системы (для этого обычно определяют альфа-фетопротеин и ацетилхолин-эстеразу), некоторых форм болезней обмена (для этого

А

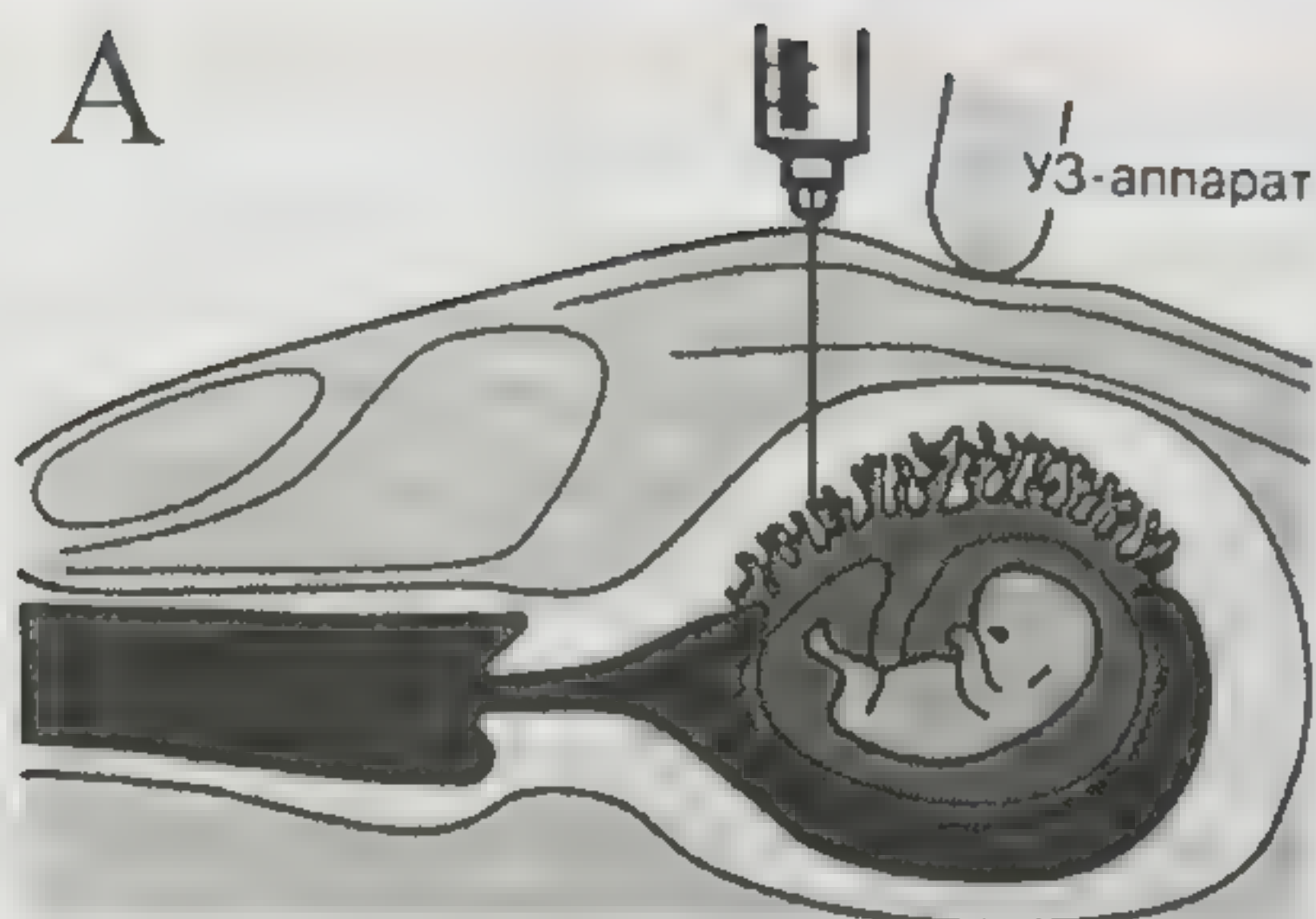
Органогенез
Начало плод
беременнос

Б

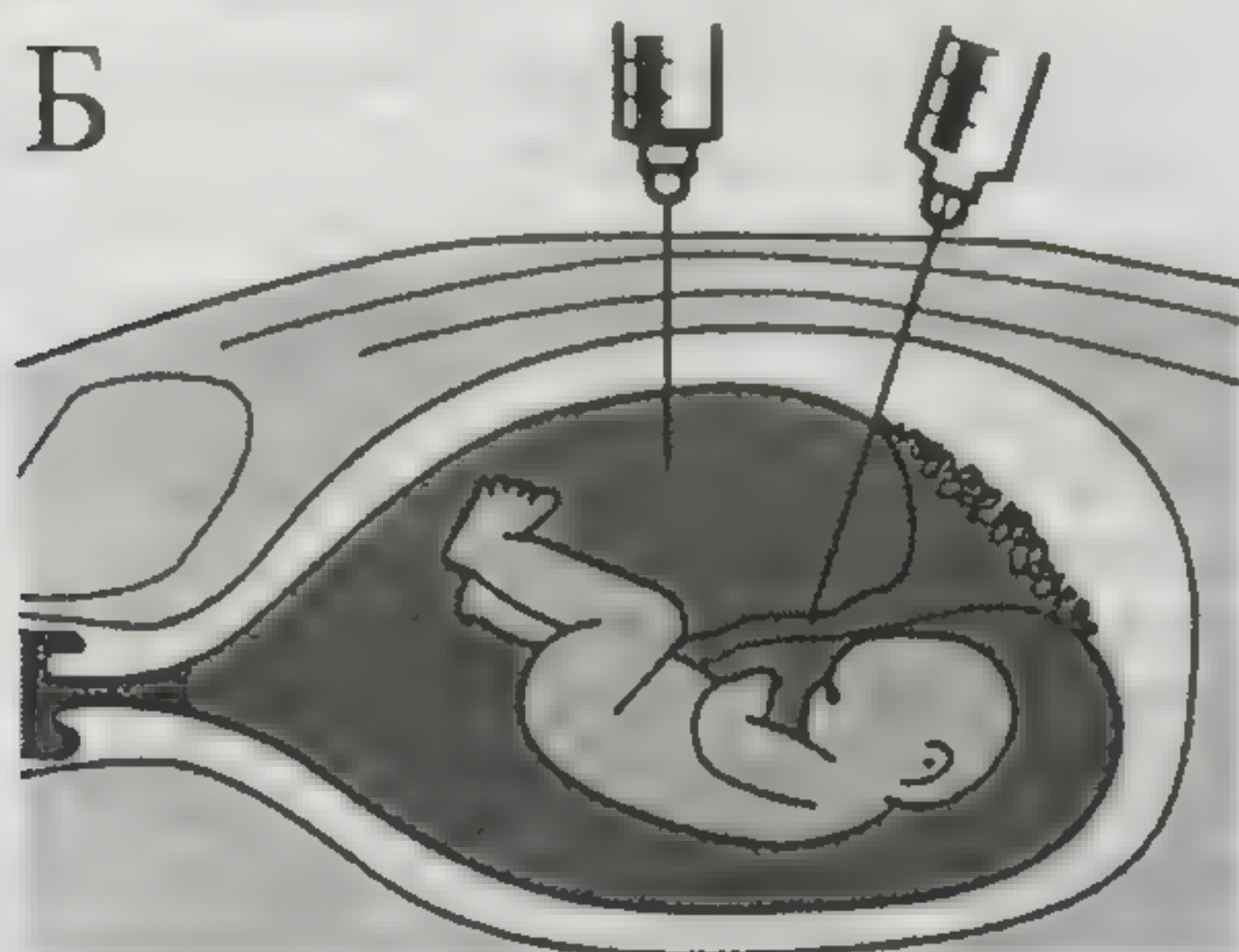
Плодный пе

Рис. 13.1. Основные
для пренатальной
А — получение ворсин
УЗ-аппарата. Б — пол
(амниоцентез) и лимфо

исследуют мукополисах
химические методы исс
за — самого распростра
Создан и постоянно
и достаточно универсаль
проблему ДНК-диагно
принципиально реше
в нашей стране прово
ральных медико-ген
некоторых из наиболее
боле



А
Органогенез (20-60-й день беременности)
Начало плодного периода (первый триместр
беременности)



Б
Плодный период (второй триместр беременности)

Рис. 13.1. Основные методы получения клеточного материала для пренатальной диагностики (из В.С. Баранова, 1998).
А — получение ворсинок хориона (хорионбиопсия) под контролем УЗ-аппарата. Б — получение образцов амниотической жидкости (амниоцентез) и лимфоцитов плода из пуповины (кордоцентез)

исследуют мукополисахариды и лизосомальные белки). Биохимические методы используют при диагностике муковисцидоза — самого распространенного моногенного заболевания.

Создан и постоянно совершенствуется новый эффективный и достаточно универсальный метод ДНК-диагностики. В целом проблему ДНК-диагностики генных болезней можно считать принципиально решенной. Практически ДНК-диагностика в нашей стране проводится пока только в нескольких федеральных медико-генетических центрах и касается только некоторых из наиболее социально значимых наследственных болезней. Их число постепенно увеличивается.

3. ГЕННАЯ ДИАГНОСТИКА

Знание молекулярной структуры генов человека и их аллелей, связанных с болезнями, дает медикам дополнительную возможность безошибочно ставить диагноз многих тяжелых наследственных болезней. Для этого нужно уметь «узнавать» небольшой участок ДНК пациента, содержащий ген, с которым связано данное заболевание, и определять, действительно ли в нем имеется патологическая мутация. Для этого мутация должна быть или заранее известна как последовательность нуклеотидов или же выделена из генома как участок ДНК другого больного. Это отдельная проблема, и она решена пока еще далеко не для всех болезней. Вместе с тем этот этап совершенно необходим, поскольку ключевым элементом для ДНК-диагностики является так называемый ДНК-зонд. ДНК-зондом называют короткие специфические фрагменты ДНК, к которым прикрепляют радиоактивную, флуоресцентную или иную метку. Он используется для поиска комплиментарной ему последовательности в молекуле ДНК пациента, т.е. для выявления того же самого варианта гена.

В общих чертах основные приемы ДНК-диагностики состоят в следующем. ДНК пациента, выделенную из клеток крови или любого другого органа, подвергают расщеплению на фрагменты. Среди множества ДНК-фрагментов ищут один или несколько, имеющих характерную для патологического гена нуклеотидную последовательность. Для этого фрагменты ДНК, зафиксированные на специальном фильтре, подвергают гибридизации с ДНК-зондом, содержащим мутантный аллель гена. Для диагностики используют то свойство, что нуклеотидная последовательность зонда специфически связывается только с комплементарными ей последовательностями ДНК. По тому, насколько хорошо зонд связывается с одноцепочечным фрагментом, зафиксированным на фильтре, определяют, имеется ли дефектная последовательность в гене пациента. Сегодня молекулярно-генетические методы могут быть использованы для диагностики уже многих наследственных болезней. В табл. 13.2 представлены некоторые из них.

Благодаря геномным исследованиям и совершенствованию медицинской техники появилась возможность обнаружить дефектный ген еще до того, как болезнь начала развиваться, например, в пренатальном (дородовом) периоде. Для этого из клеток плода (см. пункт 2 настоящего практического занятия) выделяют ДНК и аналогичным образом подвергают процеду-

Некоторые из
для ко

Заболевания

Муковисцидоз

Фенилкетонурия

Хорея Гентингтона

Синдром ломкой
Х-хромосомы

Врожденная ауто-
рецессивная глухота

Синдром Альперса

Миотоническая
рофия

Миопатия Дюшенна

Гемофилия А

Гемофилия Б

Серповидноклеточная
анемия

Нейрофиброматоз
лезнь Рекли

Ретинобластома

ре гибридизация
ранняя ДНК-
диагностика
оплодотворения
из эмбриона
будет импланти-
зар-
де

Таблица 13.2

**Некоторые из наследственных заболеваний человека,
для которых возможна ДНК-диагностика**

Заболевание	Локализация гена	Популяционная частота
Муковисцидоз	7q31-32	1:2500 среди новорожденных
Фенилкетонурия	12q24	1:8000 среди новорожденных
Хорея Гентингтона	4p16	2-6: 100000
Синдром ломкой X-хромосомы	Xq27	1:1250 — 1:5000 среди лиц мужского пола
Врожденная аутосомно-рецессивная глухота	13q12	1:5 среди глухих
Синдром Альпорта	Xq22	1:10000
Миотоническая дистрофия	19q13	1:8000
Миопатия Дюшенна	Xp21	1:3000 — 1:5000 среди мальчиков
Гемофилия А	Xq28	1:2500 среди новорожденных мальчиков
Гемофилия Б	Xq27	
Серповидноклеточная анемия	11p15	
Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена)	17p11	1:3300
Ретинобластома	13q14	1:20000

ре гибридизации с зондом. Сейчас возможна даже еще более ранняя ДНК-диагностика, такая как доимплантационная диагностика эмбриона человека. Она производится в случае оплодотворения вне организма («в пробирке»). В этом случае из эмбриона на ранней стадии развития перед тем, как он будет имплантирован матери, изолируют несколько клеток зародыша, выделяют из них ДНК и анализируют на наличие дефектного гена.

В идеале генетическое тестирование должно быть доступно всем, кто в нем нуждается. Вместе с тем, поскольку относится к высокотехнологичным технологиям, оно полезно только в том случае, если проводится высококвалифицированными специалистами, использующими надежные методы и средства.

Практическая работа

Задание 13.1. Медико-генетическое консультирование заболеваний глаз.

Задача. Мужчина, который страдает пигментным ретинитом и имеет сильную потерю зрения, обращается за прогнозом для своих потомков. Известно, что пигментный ретинит является гетерогенным заболеванием и может проявляться в формах: ненаследственной (приобретенной в результате соматического заболевания), наследственной аутосомно-доминантного типа, наследственной аутосомно-рецессивного типа. Родословная больного приведена на рис. 13.2. Как рассчитать величину риска пигментного ретинита для детей больного, если не имеется никакой дополнительной информации о причине, вызвавшей заболевания? Какова максимальная степень риска в этом случае?

Вопросы и ответы.

1. Какова наиболее вероятная форма пигментного ретинита у пациента?

Врач принимает как наиболее вероятный для этого больного аутосомно-доминантный тип заболевания с неполной пенетрантностью, так как у бабушки больного по отцовской линии

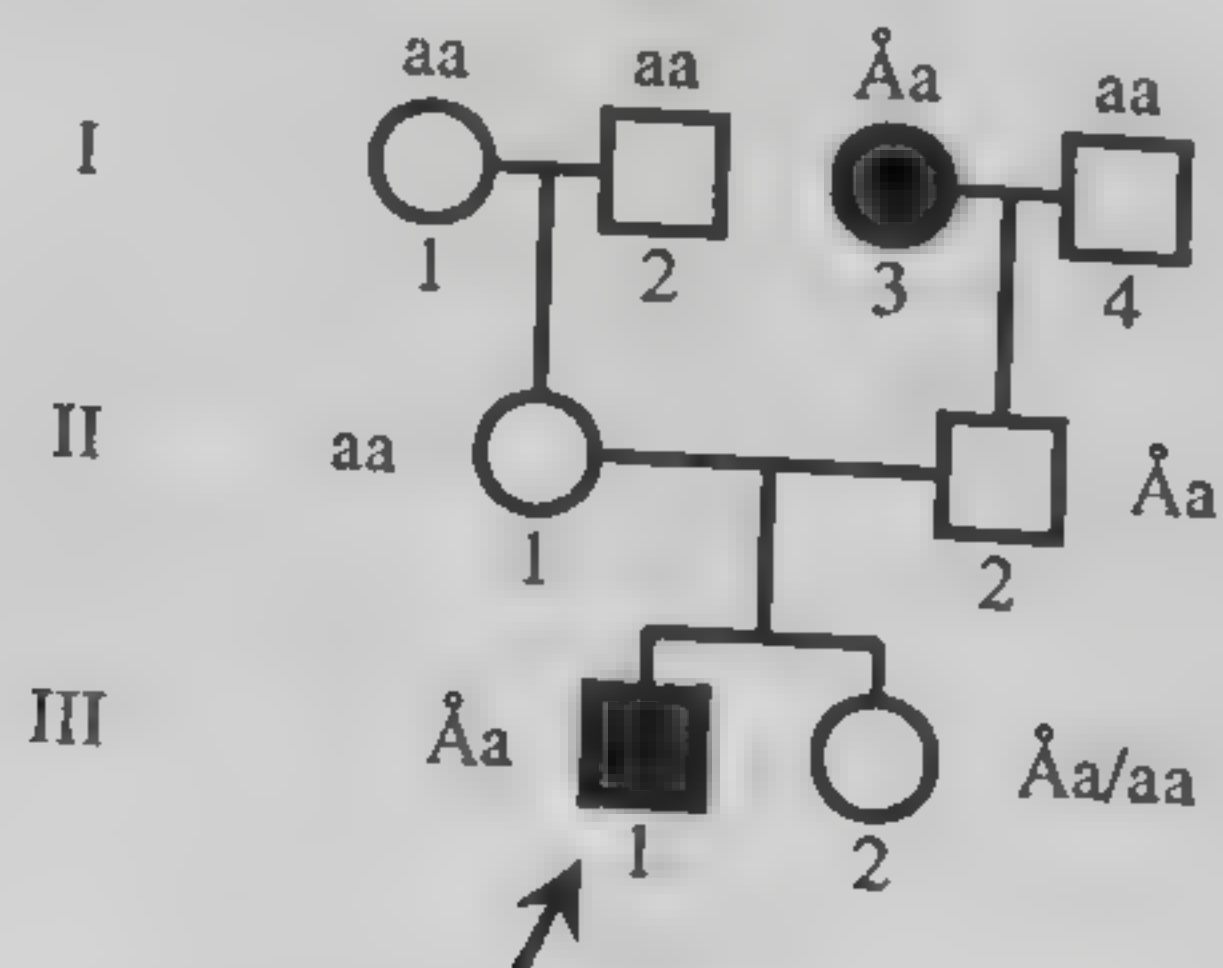


Рис. 13.2. Фрагмент родословной семьи с пигментным ретинитом (генотипы определены для аутосомно-доминантного типа)

также имеется пигмент
— здоровая гетероз
за неполной пенет
можно установить на
2. Какова степень
Расчет генетичес
ного заболевания и
представлял бы боль
воспользоваться таб
ния была полной. О
ность аутосомно-до
составляет всего око
2004). По этой при
пигментного ретин
лей вероятность за
ной $1/2$, как следу
по формуле:

где Π — пенетр
Так как в расс
ляет 22%, то веро
человека, обрат
= 11%. Таким об
ков у больного бу

- ♦ больные ге
- ♦ гетерозигот
- тности: 50%
- ♦ здоровые г

Таким образом
ного будет пора
а вероятность т
но среди этих д
будет только 5
пигментного р
11% своим дет

3. Какова б
пациент имел
ретинита?

Прогноз от
рецессивном
жен таприм
д

также имелся пигментный ретинит. По-видимому, отец больного — здоровая гетерозигота, болезнь у которого не проявилась из-за неполной пенетрантности гена. По этой родословной не трудно установить наиболее вероятные генотипы родителей.

2. Какова степень риска?

Расчет генетического риска в случае аутосомно-доминантного заболевания и установленных генотипов родителей не представлял бы большой трудности (например, можно было бы воспользоваться табл. 13.1), если бы пенетрантность заболевания была полной. Однако по данным офтальмологов пенетрантность аутосомно-доминантных форм пигментного ретинита составляет всего около 22% (Э.С. Аветисов, О.А. Пантелеева, 2004). По этой причине при доминантном типе наследования пигментного ретинита и при наличии его у одного из родителей вероятность заболевания у ребенка не принимается равной $1/2$, как следует из табл. 13.1, а должна быть вычислена по формуле:

$$1/2 \times \Pi,$$

где Π — пенетрантность болезни.

Так как в рассматриваемом случае пенетрантность составляет 22%, то вероятность возникновения заболевания у детей человека, обратившегося за консультацией, равна $1/2 \times 22\% = 11\%$. Таким образом общее соотношение трех типов потомков у больного будет следующим:

- ♦ больные гетерозиготы: 11%;
- ♦ гетерозиготы, здоровые по причине неполной пенетрантности: $50\% - 11\% = 39\%$;
- ♦ здоровые гомозиготы с нормальным аллелем: 50%.

Таким образом, вероятность того, что любой из детей больного будет поражен пигментным ретинитом составляет 11%, а вероятность того, что ребенок будет здоров составляет 89%, но среди этих детей фенотипически и генетически здоровыми будет только 56% детей, остальные 44% — несут в себе ген пигментного ретинита и могут передать его с вероятностью 11% своим детям.

3. Какова была бы степень риска для потомков, если бы пациент имел аутосомно-рецессивную форму пигментного ретинита?

Прогноз относительно здоровья потомства при аутосомно-рецессивном типе наследования заболевания не очень сложен. Например, в браке со здоровыми партнерами больных детей не будет. Однако в браке с гетерозиготным носителем

патологического гена следует ожидать, что риск для детей составляет 50%. Оценить вероятность гетерозиготного носительства для второго партнера можно по частоте заболевания в популяции. Частота аутосомно-рецессивных форм дистрофий сетчатки в популяции достаточно высока — около 1 : 10 000. Для такого заболевания частота гетерозиготного носительства составляет 1 : 50 или 2% (см. раздел 2 практического занятия 7). Таким образом, вероятность распространения заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования по линии сибсов больного достаточно мала.

Задание 13.2. Особенности медико-генетического консультирования заболеваний слуха (предлагается для общего обсуждения).

Задача 1. В медико-генетическую консультацию обращаются родители ребенка, у которого имеется существенное ослабление слуха. Какие исследования нужно провести, и на какие промежуточные вопросы нужно ответить, чтобы установить наследственную природу заболевания и рассчитать риск повторения этого заболевания у других детей этих родителей? Как оценить риск заболевания у двоюродных братьев или сестер больного?

Вопросы и ответы.

1. Как ставится диагноз заболевания?

Сначала врач-отоларинголог должен установить причину расстройства. Для выявления типа нарушения слуха проводят исследования слуха как речью, так и различной аппаратурой типа камертонов, аудиометров, систем отоакустической эмиссии. Нарушения слуха разделяют на следующие группы:

1) нарушения звукопроводения; к ним относят повреждения среднего уха, например, из-за воспаления барабанно-косточкового аппарата, когда он не передает внутреннему уху достаточного количества механических колебаний;

2) нарушения звуковосприятия; к ним относят, например, повреждение волосковых клеток кортиева органа внутреннего уха, что влияет на преобразование механического сигнала в нервные импульсы; в результате передачи информации из улитки в центральную нервную систему либо не происходит вовсе, либо она затруднена;

3) ретрокохлеарные нарушения; внутреннее и среднее ухо здоровы, но поражены центральная часть первичных афферентных волокон или другие компоненты слухового тракта.

Предположим, что при отолорингологическом обследовании не было обнаружено нарушений звукопроводения, но присутствовали все признаки нарушения звуковосприятия. Из разговора с родителями выяснилось, что нарушения слуха у ребенка впервые замечены в раннем детстве (в возрасте 1,5 лет). С тех пор они не прогрессировали, а при настоящем обследовании достигали 40–50 дБ. У ребенка не были обнаружены другие аномалии, сочетающиеся с тугоухостью. Был поставлен диагноз моносимптоматической (несиндромной) врожденной нейросенсорной тугоухости.

2. Как выявляется наследственная форма заболевания и определяется тип наследования?

Тугоухость или глухота могут быть или наследственными, или следствием внешних причин: инфекционных болезней (менингита, скарлатины и др.), острого или хронического воспаления среднего уха, травмы уха, отравления некоторыми лекарственными (хинин) и бытовыми ядами. Для ребенка с врожденными нарушениями слуха необходимо в первую очередь исключить болезни матери в период беременности, такие как краснуха и цитомегаловирусная инфекция, резус-конфликт матери и ребенка, а также родовую травму или лечение ребенка ототоксическими антибиотиками в первый год жизни. Если таковые не обнаружены, рассматривается предположение о генетической форме заболевания. Составляется родословная для пробанда с включением максимально большого числа членов семьи (см., например, рис. 13.3).

Случай, изображенный на рис. 13.3, является достаточно сложным. Среди генетических форм возможны два вида — спорадический случай заболевания доминантного типа

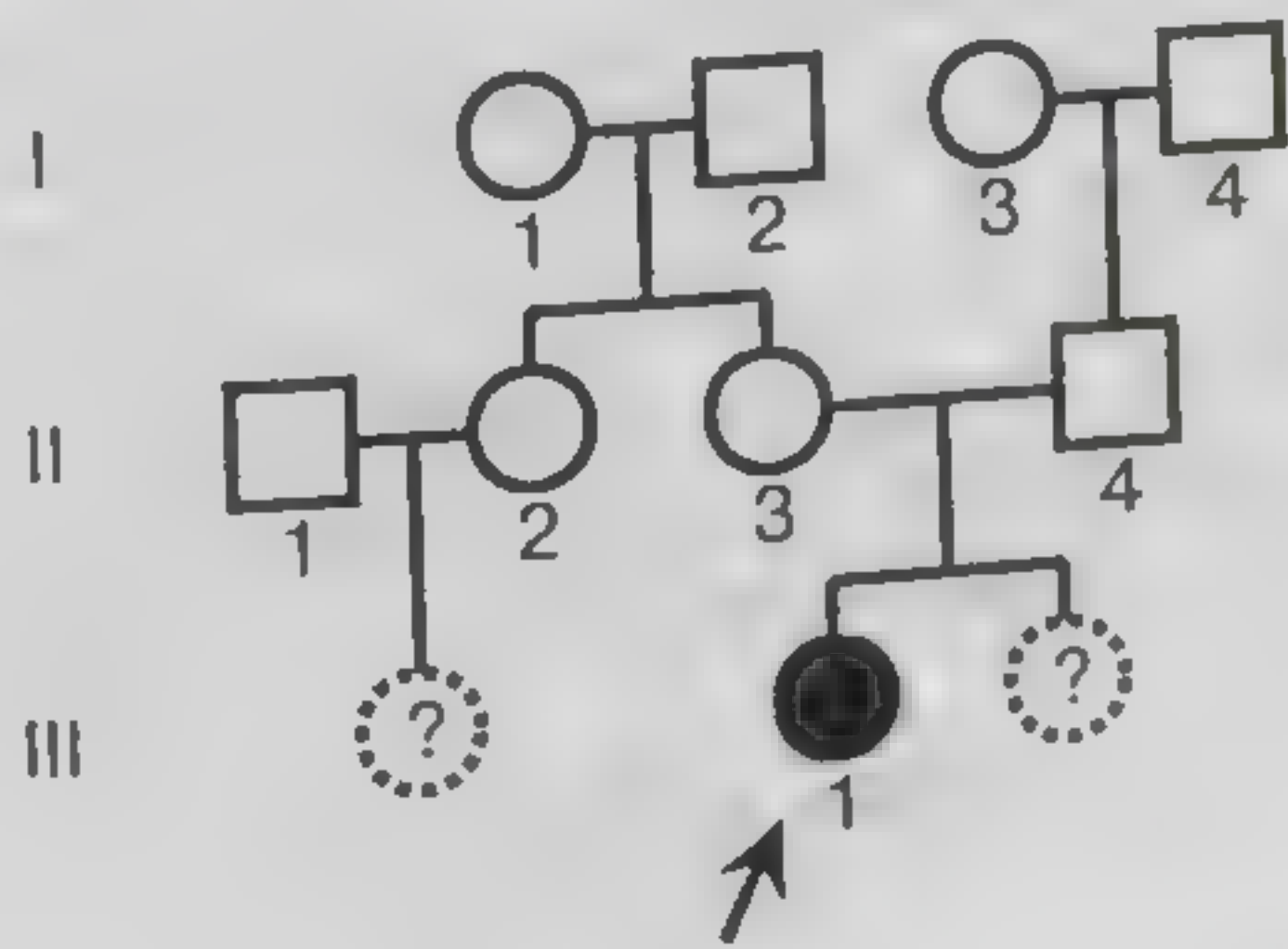


Рис. 13.3. Родословная семьи ребенка с непрогрессирующей тугоухостью

(у больной имеется новая аутосомно-доминантная мутация) и заболевание аутосомно-рецессивного типа (оба родителя — гетерозиготные носители аномального гена). Случай X-сцепленного рецессивного наследования исключается, так как пробанд является девочкой.

3. Как рассчитать риск заболевания для других детей в этой семье?

В данном случае вначале необходимо оценить вероятности обоих типов наследования. Для нарушений слуха вероятность аутосомно-рецессивных форм заметно выше, чем доминантных форм, и составляет приблизительно 70% по сравнению с 30%. Рассчитаем вероятности риска для sibсов при каждой гипотезе о типе заболевания. Вероятность будет равна произведению вероятности передачи болезни при данном типе наследования на вероятность самого этого типа.

1-я гипотеза — аутосомно-рецессивный тип наследования; вероятность заболевания sibсов — $25\% \times 0,7 = 17,5\%$.

2-я гипотеза — аутосомно-доминантный тип наследования; вероятность заболевания sibсов — $0\% \times 0,3 = 0\%$.

Таким образом, максимальная вероятность заболевания других детей в этой семье составляет 25%, если это заболевание все же аутосомно-рецессивное. На аутосомно-рецессивный характер тугоухости ребенка указывает и то, что нарушения слуха имелись еще у одного члена семьи — прадеда больного по линии матери (на родословной он не указан). Это повышает вероятность гетерозиготности матери больного.

4. Как рассчитать риск заболевания для детей тети пробанда по линии матери?

Сделайте самостоятельно.

Задача 2. Пациент обращается к врачу-генетику с вопросом. «Мой дядя, мама и брат страдают почечной недостаточностью, а дядя и брат к тому же тугоухи. У всех троих — синдром Альпорта. Недавно брат женился и хотел бы иметь детей, но опасается, что может передать заболевание своим детям. Насколько это вероятно? Существует ли генная диагностика для синдрома Альпорта? Может ли помочь в его случае пренатальная диагностика?»

Что бы вы ответили на эти вопросы?

.....
Контрольные
1. Перечислите
тическое консуль
2. Что такое
для ее проведе
3. Назовите
гностики.
4. Какие мето
бы диагностиро
а) синдром Д
б) редукцион
в) фенилкет
г) синдром
д) мозговой
.....

.....

Контрольные вопросы

1. Перечислите основные показания для направления на медико-генетическое консультирование.
 2. Что такое пренатальная диагностика и каковы основные показания для ее проведения?
 3. Назовите неинвазивные и инвазивные методы пренатальной диагностики.
 4. Какие методы пренатальной диагностики можно использовать, чтобы диагностировать:
 - а) синдром Дауна;
 - б) редукционные пороки конечностей;
 - в) фенилкетонурию;
 - г) синдром ломкой X-хромосомы;
 - д) мозговой грыжи?
-

ЛИТЕРАТУРА

Основная

- Мастюкова Е.М., Московкина А.Г. Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии. М., 2001.
- Шевченко В.А., Топорнина Н.А., Стволинская Н.С. Генетика человека. М., 2002.

Дополнительная

- Бочков Н.П. Клиническая генетика. М., 1997.
- Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Жученко Н.А. и др. Медицинская генетика. М., 2003.
- Козлова С.И., Семанова Е., Демикова Н.С., Блинникова О.Е. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование. Справочник. М., 1987.
- Конигсмарк Б., Горлин Р. Генетические и метаболические нарушения слуха. М., 1980.
- Лильин Е.Т., Богомазов Е.А., Гофман-Кадошников П.Б. Генетика для врачей. М., 1989.
- Логопедия: Методическое наследие. Кн. I, IV / Под ред. Л.С. Волковой. Пособие. М., 2003.
- Наследственные и врожденные заболевания сетчатки и зрительного нерва. Руководство для врачей / Под ред. А.М. Шамшиновой. М., 2001.
- Пехов А.П. Биология и общая генетика. М., 1994.
- Равич-Щербо И.В., Марютина Т.М., Григоренко Е.Л. Психогенетика. М., 2004.
- Ролан Ж., Селоши А., Селоши Д. Атлас по биологии клетки. М., 1974.
- Стивенсон А., Дэвисон Б. Медико-генетическое консультирование. М., 1972.
- Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3 т. М., 1990.
- Эфроимсон В.П. и Блюмина М.Г. Генетика олигофрений, психозов, эпилепсии. М., 1978.
- Ярыгин В.Н., Васильева В.И., Волков И.Н., Синельщикова В.В. Биология. Т. 1. М., 1997.

В учебном пособии при подборе материала для подготовки студентов и материала для иллюстраций, кроме приведенной выше литературы, использовали еще ряд отечественных и зарубежных источников:

Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Г.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности»: Введение в предиктивную медицину. СПб., 2000.

Гуттман Б. и др. Генетика. М., 2004.

Карузина И.П. Учебное пособие по основам генетики. М., 1980.

Харрис Г. Основы биохимической генетики человека. М., 1973.

Florenkov et al. Genetic insights into the morphogenesis of inner ear hair cells. *Nature, Reviews, Genetics*, V. 5 (7), 2004.

Haider N. et al. Genetic modifiers of vision and hearing. *Human Molecular Genetics*, V. 11 (10), 2002.

Morton C. Genetics, genomics and gene discovery in the auditory system. *Human Molecular Genetics*, V. 11 (10), 2002.

Plomin R., DeFries J. The genetics of cognitive abilities and disabilities. *Scientific American*, V. 278, 1998.

Sturm R., Frudakis T. Eye colour: portals into pigmentation genes and ancestry. *Trends in Genetics*, V. 20 (8), 2004.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ «ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ»

Для специальности 031500 — Тифлопедагогика,
031600 — Сурдопедагогика, 031700 — Олигофренопедагогика,
031800 — Логопедия, 031900 — Специальная психология,
032000 — Специальная педагогика и психология
(дошкольная)

Таблица 1

Разделы дисциплины и виды занятий

№ п/п	Тематический план	Лекции	ЛР
1	Основные понятия и положения современной генетики. Геном человека. Взаимодействие генов. Норма реакции. Законы наследственности. Хромосомная теория наследственности	6	X
2	Хромосома как носитель наследственной информации. Кариотип. Методы дифференциального окрашивания. Хромосомные нарушения и их значение	—	X
3	Изменчивость. Ген и среда. Норма реакции	2	—
4	Наследственная патология. Этиология и патогенез, диагностика и лечение. Методы генотерапии. Моногенные болезни. Характеристика отдельных форм. Хромосомные болезни. Связь хромосомного дисбаланса с отклонениями в развитии. Болезни с наследственной предрасположенностью	2	X

№ п/п	Тематический план	Лекции	ЛР
5	Наследственные формы интеллектуальных нарушений. Генетика эмоционально-личностных расстройств и девиантного поведения. Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи	4	X
6	Наследственные формы нарушений опорно-двигательного аппарата	2	X
7	Наследственная патология органов чувств. Наследственные формы глухоты и тугоухости в детском возрасте. Генетически обусловленные формы детской слепоты и слабовидения	2	X
8	Медико-генетическое консультирование. Расчеты риска при болезнях с наследственной предрасположенностью. Методы пренатальной диагностики. Характеристика отдельных видов профилактики и лечения наследственных болезней	2	X

Содержание разделов дисциплины

Раздел 1. Основные понятия и положения современной генетики. Геном человека. Взаимодействие генов. Норма реакции. Законы наследственности. Хромосомная теория наследственности

Тема 1. История развития генетики. Законы Менделя. Хромосомная теория наследственности

Основоположники генетики (Г. Мендель, Т. Морган и др.). Вклад отечественных ученых в развитие генетики (Н.И. Вавилов, С.С. Четвериков, С.Н. Давиденков, А.А. Прокофьева-Бельговская и др.). Формулировка законов наследственности (законов Г. Менделя). Их расшифровки на основе хромосомной теории наследственности. Гаплоидный и диплоидный набор хромосом. Гены и их формы (аллели). Гомозиготные и гетерозиготные по данному гену организмы. Норма реакции. Современное состояние генетики: синтез классической генетики и молекулярной биологии. Представление о геноме. Программа «Геном человека».

Тема 2. Представление о гене как участке ДНК

Этапы реализации генетической информации: ДНК — мРНК — белок — признак. Структура гена и свойства генетического кода. Дифференциальная активность генов. Возникновение генной инженерии.

Тема 3. Характеристика генотипа как системы взаимодействующих генов

Взаимодействия между генами в генотипе. Взаимодействия аллельных генов. Доминантность и рецессивность. Генетика определения пола у человека. Наследственность, сцепленная с полом. Взаимодействие неаллельных генов при формировании количественных и сложных признаков. Значение дозового баланса генов. Составление и анализ родословных.

Раздел 2. Хромосома как носитель наследственной информации. Кариотип. Методы дифференциального окрашивания. Хромосомные нарушения и их значение

Тема 1. Хромосомный уровень организации наследственного материала

Структурно-функциональная организация клетки. Жизненный цикл клетки. Химический состав и структурная организация хроматина ядра. Структура хроматина на разных фазах клеточного цикла. Хромосомы делящихся клеток. Кариотип человека. Аутосомы и половые хромосомы. Современные методы цитогенетического анализа. Хромосомные и геномные мутации.

Тема 2. Основные способы передачи наследственной информации

Митоз. Распределение материала материнских хромосом между дочерними клетками в митозе. Мейоз как редукционное деление. Оогенез и сперматогенез человека. Оплодотворение. Чередование диплоидной и гаплоидной фаз жизненного цикла.

Раздел 3. Изменчивость. Ген и среда. Норма реакции.

Изменчивость. Генотип и фенотип. Норма реакции. Врожденные аномалии. Тератогенные факторы. Роль генетических факторов и среды в развитии умственных способностей и формировании психики человека.

Раздел 4. Наследственная патология. Этиология и патогенез, диагностика и лечение. Методы генотерапии. Моногенные болезни. Характеристика отдельных форм. Хромосомные болезни. Связь хромосомного дисбаланса с отклонениями в развитии. Болезни с наследственной предрасположенностью

Наследственные
болезни (синдром
Фельтера и др.). М
росенсорная глухо
Мутагены и их кл
ферментных сист
ных аномалий. Г
наследственных б
Действие генов в
в развитии наслед
предрасположен
Современные до

Раздел 5. На
рушений. Генет
и девиантного п
никозении рас

Тема 1. Насл

шений. Моноге
Анатомичес
мозга. Анэцеф
ния. Механиз
ных болезней с
фенилкетонур
обмена. Насле

Тема 2. Х

лектуальны
твами

Синдром

болезни. Моз
сомных и ген
в формирова

Тема 3.

расстройств
Функцио
вания речи
нарушений
органов слу

Раздел

гательного
Мышеч
мални

Наследственные болезни человека. Хромосомные и геномные болезни (синдромы Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайн-фельтера и др.). Моногенные болезни (фенилкетонурия, нейросенсорная глухота и др.). Причины разного типа мутаций. Мутагены и их классификация. Спонтанный мутагенез. Роль ферментных систем в коррекции мутаций. Частота наследственных аномалий. Роль возраста родителей в частоте появления наследственных болезней. Патогенез наследственных болезней. Действие генов в онтогенезе. Провоцирующее влияние среды в развитии наследственных болезней. Болезни с наследственной предрасположенностью. Лечение наследственных болезней. Современные достижения генотерапии.

Раздел 5. Наследственные формы интеллектуальных нарушений. Генетика эмоционально-личностных расстройств и девиантного поведения. Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи

Тема 1. Наследственные формы интеллектуальных нарушений. Моногенные болезни. Наследственные энзимопатии

Анатомические и функциональные нарушения головного мозга. Анэнцефалия, микроцефалия, гидроцефалия. Олигофрения. Механизм проявления и характер наследования моногенных болезней с интеллектуальными нарушениями на примерах фенилкетонурии, галактоземии и др. рецессивных болезней обмена. Наследование доминантных болезней.

Тема 2. Хромосомные и геномные синдромы с интеллектуальными и эмоционально-личностными расстройствами

Синдром Дауна: трисомная и транслокационная формы болезни. Мозаичная форма синдрома. Другие примеры хромосомных и геномных синдромов. Роль наследственного фактора в формировании шизофрении и эпилепсии.

Тема 3. Роль генетических факторов в возникновении расстройств речи

Функциональные расстройства речи. Задержки формирования речи. Наследственное заикание. Полигенная природа нарушений. Речевые расстройства в сочетании с поражениями органов слуха и зрения.

Раздел 6. Наследственные формы нарушений опорно-двигательного аппарата

Мышечные дистрофии. Врожденные дефекты скелета. Аномалии речевого аппарата. Расщелины губы и неба.

Раздел 7. Наследственная патология органов чувств

Тема 1. Наследственные формы глухоты и тугоухости в детском возрасте

Наследственные заболевания органа слуха. Общие представления о строении уха. Понятие о проводниковой и нейросенсорной глухоте. Аномалии слуха, контролируемые аутосомно-рецессивными генами. Синдром Ушера. Аутосомно-доминантные формы глухоты. Синдром Ваарденбурга. Х-сцепленная глухота.

Тема 2. Генетически обусловленные формы детской слепоты и слабовидения

Наследственные заболевания органа зрения. Общие представления о развитии глаза. Нарушения остроты зрения. Близорукость. Нарушения цветовосприятия. Дальтонизм. Наследственная атрофия зрительного нерва. Пигментная дегенерация сетчатки. Нарушения внутриглазного давления.

Раздел 8. Медико-генетическое консультирование. Расчеты риска при болезнях с наследственной предрасположенностью. Методы пренатальной диагностики. Характеристика отдельных видов профилактики и лечения наследственных болезней

Вопросы диагностики некоторых типов наследственных болезней. Генная диагностика. Цитогенетическая диагностика. Профилактика наследственных болезней. Медико-генетическое консультирование. Расчеты риска для некоторых типов наследственных болезней. Роль пренатальной диагностики для профилактики распространения наследственных болезней. Лечение отдельных видов генных болезней.

1. Примеры

Из предлагаемых
несколько вер

1. Назовите

- 1) одно...
- 2) в каче...
- 3) в сист...
- а) ДН...

2. Если в це

- тарный
- а) АЦГ;
 - б) АЦТ;
 - в) УЦТ.

3. Генетичес

- тически
- а) едину...
 - б) кольц...
 - в) 46 хро...

4. Геном ко

- а) его ДН...
- б) набор...
- в) набор...

5. Каково

- делеция
- а) хромо...
 - б) генны...
 - в) геном...

6. Какой п

- в митоз
- а) редук...
 - б) комп...
 - в) расх...

ПРИМЕРЫ ЗАДАНИЙ ДЛЯ КОНТРОЛЬНЫХ ВОПРОСОВ

1. Примеры тестовых задач по разделам 1–2 дисциплины

Из предлагаемых вариантов а, б, в следует выбрать одно или несколько верных утверждений.

1. Назовите молекулу, обладающую следующими свойствами:

- 1) одноцепочечная,
 - 2) в качестве сахара в нее входит рибоза,
 - 3) в составе нуклеотидов имеется урацил:
- а) ДНК; б) мРНК; в) белок.

2. Если в цепи ДНК встречается триплет ТГА, то комплементарный к нему триплет мРНК будет:

- а) АЦГ;
- б) АЦТ;
- в) УЦТ.

3. Генетический материал человека состоит из ДНК. В соматических клетках она образует:

- а) единую хроматиновую нить;
- б) кольцевую хромосому;
- в) 46 хроматиновых нитей, преобразующихся в 46 хромосом.

4. Геном конкретного человека — это:

- а) его ДНК, содержащаяся в диплоидном наборе хромосом;
- б) набор генов, содержащихся в ДНК;
- в) набор только активных генов.

5. Каково общее название для мутаций типа транслокация, делеция, инверсия, дупликация:

- а) хромосомные;
- б) генные;
- в) геномные?

6. Какой процесс осуществляется в мейозе, но отсутствует в митозе:

- а) редукция числа хромосом;
- б) компактизация хроматина;
- в) расхождение хромосом к полюсам клетки?

7. Конъюгация хромосом происходит в:
а) митозе;
б) профазе 1 деления мейоза;
в) профазе 2 деления мейоза?
8. Неоплодотворенная яйцеклетка — это:
а) гамета;
б) зигота;
в) соматическая клетка.
9. Какая из хромосом человека относится к аутосомам:
а) X-хромосома;
б) Y-хромосома;
в) двенадцатая хромосома?
10. Хромосомный набор соматических клеток мужчины состоит из:
а) 22 аутосом и двух Y-хромосом;
б) 22 пар аутосом и двух Y-хромосом;
в) 22 пар аутосом, одной Y-хромосомы и одной X-хромосомы?
11. Сколько аутосом содержится в неоплодотворенной яйцеклетке:
а) 46;
б) 44;
в) 22?
12. Сколько экземпляров одного гена содержат сперматозоиды:
а) 2;
б) 0;
в) 1?
13. Аллельные гены расположены:
а) в разных локусах гомологичных хромосом;
б) в одних и тех же локусах гомологичных хромосом;
в) в разных локусах негомологичных хромосом.
14. Генотип индивидуума AaBbCC.
Сколько генов включено в эту запись:
а) 5;
б) 3;
в) 2?

Сколько аллельных пар в этой записи:

- а) 1;
- б) 3;
- в) 2?

15. Генотип индивидуума $AaBb$. Гены расположены в разных хромосомах. Сколько разных по генотипу гамет образуется у такого организма:

- а) 4;
- б) 2;
- в) 6?

16. Расщепление по генотипу 1:2:1 получится при скрещивании особей с генотипом:

- а) $Cc \times cc$;
- б) $Aa \times AA$;
- в) $Bb \times Bb$?

17. Если мать имеет резус-отрицательную кровь, а отец — резус-положительную и у них родился резус-отрицательный ребенок, что можно сказать о генотипе отца:

- а) гетерозиготен по Rh^- гену;
- б) гомозиготен по этому гену?

18. У матери группа крови $B(III)$ и у отца — $B(III)$. Какие группы крови могут быть у детей этих родителей:

- а) только $B(III)$;
- б) $O(I)$ и $B(III)$;
- в) все, кроме $A(II)$ и $O(I)$?

19. Для какого типа наследования характерно то, что оба родителя больных детей (как мальчиков, так и девочек) клинически здоровы, но являются носителями болезни:

- а) аутосомно-рецессивному;
- б) аутосомно-доминантному;
- в) рецессивному X-сцепленному?

20. Отец женщины, имеющей нормальное цветовое зрение, страдал дальтонизмом. Ее муж также дальтоник. Какова вероятность того, что их новорожденная дочь также будет дальтоником:

- а) 0;
- б) 50%;
- в) 100% ?

2. Примеры тестовых заданий по разделу 4

Задание 1.

Нарисуйте родословную семьи со случаям глухоты. У здоровых родителей в этой семье родилось пятеро детей: трое сыновей и две дочери. Одна из дочерей и один из сыновей страдали врожденной тугоухостью. Бабушка матери больных детей и бабушка отца были родными сестрами. Определите тип наследования болезни и генотипы членов семьи.

Задание 2.

Нарисуйте родословную для семьи с семейными случаями глаукомы. Глаукома (высокое внутриглазное давление, прогрессирующее понижение зрения вплоть до слепоты) имела в семье пробанда (больной девушки), начиная с ее прабабушки и прадедушки по материнской линии, у их сына — дедушки больной, у матери девушки и одного из 3-х братьев матери, а также у дочери больного дяди. У больной девушки отец здоров и по его линии больных не было. Оба брата девушки здоровы. Определите тип наследования болезни и генотипы членов семьи.

Задание 3.

Нарисуйте родословную для семьи мальчика с юношеской эпилепсией. Она имела у мальчика, у его отца и сестры отца, а также у бабушки по отцовской линии. Она отсутствовала у дедушки по отцовской линии и еще у одного сына дедушки и бабушки, а также у жены и четверых детей этого сына. Она отсутствовала у матери больного мальчика и его родной сестры. Определите тип наследования болезни и генотипы членов семьи.

Задание 4.

У здоровых родителей (прабабушки и прадедушки самых молодых членов семьи) родились дочь и сын. У сына оказалось нарушенным цветовое зрение. Дети сына: двое мальчиков и девочка имели нормальное зрение, но из двух родившихся у дочери сына детей мужского пола один опять имел нарушения цветового зрения. У здоровой дочери прабабушки и прадедушки родились двое мальчиков, один из них также имел нарушения цветового зрения. Определите тип наследования зрительных нарушений в этой семье и генотипы членов семьи.

Примеры

Из предлагаемых
несколько верных

1. Какие из следующих хромосом в...
а) Дауна и Т...
б) Шерешев...
в) Дауна и Т...

2. Какие из следующих в мейозе:
а) Дауна и Т...
б) трипло-Х...
в) Дауна и Т...

3. Какие из следующих:
а) Дауна, Т...
б) Шерешев...
в) Дауна, Т...

4. Какие из следующих:
но-доминант...
а) синдром...
тонурия...
б) хорея Го...
сомно-д...
сомы;
в) синдром...
ная нес...

5. Какие из следующих:
но-рецессив...
а) синдром...
кетону...
б) синдром...
в) фенил...
синдром...

6. Какие из следующих:
ленного...
а) синдр...
и даль...

Примеры тестовых задач по разделам 4–6

Из предлагаемых вариантов а, б, в следует выбрать одно или несколько верных утверждений.

1. Какие из синдромов связаны с нерасхождением половых хромосом в мейозе:
 - а) Дауна и трипло-Х;
 - б) Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и трипло-Х;
 - в) Дауна и Шерешевского-Тернера?
2. Какие из синдромов связаны с нерасхождением аутосом в мейозе:
 - а) Дауна и Патау;
 - б) трипло-Х, Клайнфельтера и Эдвардса;
 - в) Дауна и Шерешевского-Тернера?
3. Какие из синдромов относятся к трисомиям:
 - а) Дауна, Шерешевского-Тернера, «кошачий крик»;
 - б) Шерешевского-Тернера, Клайнфельтера и Дауна;
 - в) Дауна, Шерешевского-Тернера и Ван-дер-Вуда?
4. Какие из заболеваний относятся к заболеваниям аутосомно-доминантного типа:
 - а) синдром Ваарденбурга, хорей Гентингтона и фенилкетонурия;
 - б) хорей Гентингтона, наследственная несиндромная аутосомно-доминантная глухота и синдром ломкой Х-хромосомы;
 - в) синдром Ваарденбурга, хорей Гентингтона и наследственная несиндромная аутосомно-доминантная глухота?
5. Какие из заболеваний относятся к заболеваниям аутосомно-рецессивного типа:
 - а) синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Ушера и фенилкетонурия;
 - б) синдром Ушера, фенилкетонурия и хорей Гентингтона;
 - в) фенилкетонурия, синдром Ушера и наследственная несиндромная аутосомно-рецессивная глухота?
6. Какие из заболеваний относятся к заболеваниям Х-сцепленного рецессивного типа:
 - а) синдром ломкой Х-хромосомы, синдром Леша-Нихана и дальтонизм;

- б) синдром Леша-Нихана, синдром Ван-дер-Вуда и гемофилия;
- в) синдром ломкой X-хромосомы, альбинизм и наследственная несиндромная X-сцепленная рецессивная глухота?
7. Несиндромные типы глухоты чаще наследуются:
- а) аутосомно-доминантно;
 - б) аутосомно-рецессивно;
 - в) X-сцепленно рецессивно?
8. Среди синдромов, сопровождающихся глухотой, наследуются по аутосомно-рецессивному типу:
- а) синдром Альпорта;
 - б) синдром Ушера;
 - в) синдром Ваарденбурга?
9. Какие генотипы имеют глухие родители, если у них рождаются только слышащие дети:
- а) оба родителя гомозиготны по одному и тому же гену глухоты;
 - б) оба родителя гетерозиготны по разным рецессивным генам глухоты;
 - в) один из родителей гомозиготен по аутосомно-рецессивному гену глухоты, а второй гетерозиготен по аутосомно-доминантному гену глухоты?
10. Какие генотипы имеют слышащие родители, если у них рождаются глухие дети:
- а) родители являются гетерозиготными носителями одного и того же гена глухоты;
 - б) один из родителей гетерозиготен по аутосомно-рецессивному гену глухоты, а второй содержит только нормальные гены;
 - в) один из родителей гетерозиготен по аутосомно-рецессивному гену глухоты, а второй гетерозиготен по аутосомно-доминантному гену глухоты?
11. К какому типу наследственных нарушений относятся дислексия и заикание к:
- а) хромосомному;
 - б) моногенному;
 - в) мультифакториальному?

ВАРИАНТЫ
И КРАТКОЕ

При изучении
писание двух
контрольной ра
ления теоретиче
рым предложени
в первую очеред
необходимого м
все вопросы, ук
мости дополняя
контрольная ра
материал на зад

Контрольная
разборчиво) ил
должен составл
На титульной
ты, курс лекци
отчество испол
фамилия преп
трольной рабо
туры (по алфа
и инициалы ав
издания, изда
материал по да

ВАРИАНТЫ

Вариант 1
Хромосомна

1. Нормал
2. Химиче
3. Методи
отипа.
4. Методи
леваний.

ВАРИАНТЫ КОНТРОЛЬНЫХ РАБОТ И КРАТКИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ПО ИХ ВЫПОЛНЕНИЮ

При изучении курса «Основы генетики» предполагается написание двух контрольных работ. Приступать к выполнению контрольной работы следует только после изучения и осмысления теоретического материала по разделам курса, по которым предложены контрольные вопросы. Использовать следует в первую очередь основную литературу, а при отсутствии в ней необходимого материала и дополнительную. Отвечать нужно на все вопросы, указанные в данном варианте работы, по необходимости дополняя ответ рисунками и схемами. Желательно, чтобы контрольная работа представляла собой логически связанный материал на заданную тему.

Контрольная работа может быть или рукописной (написанной разборчиво) или в печатном виде. Объем контрольной работы должен составлять 5–7 страниц в пересчете на печатный текст. На титульной странице указывается вариант контрольной работы, курс лекций, по которому делается работа, фамилия, имя, отчество исполнителя, номер группы и специальность, а также фамилия преподавателя, проверяющего работу. В конце контрольной работы приводится список использованной литературы (по алфавиту). Для каждой ссылки приводятся фамилии и инициалы авторов, полное название книги, год издания, место издания, издательство, а также страницы, на которых имеется материал по данной работе.

ВАРИАНТЫ 1-Й КОНТРОЛЬНОЙ РАБОТЫ

Вариант 1

Хромосомная организация генетического материала

1. Нормальный кариотип человека.
2. Химический состав и структура хроматина и хромосом.
3. Методики проведения цитогенетического анализа кариотипа.
4. Методы пренатальной диагностики наследственных заболеваний.

Вариант 2

Митоз как один из основных способов передачи наследственной информации

1. Нарисуйте стадии митоза, поясните, какие процессы в них происходят.

2. Покажите, к каким генетическим нарушениям могут приводить ошибки митоза. Нарисуйте схему возникновения клеточного мозаицизма, как следствия нерасхождения хромосом в митозе.

3. Опишите методику проведения цитогенетического анализа кариотипа. Объясните, почему для цитогенетического анализа кариотипа используются митотические клетки.

Вариант 3

Мейоз как редукционное деление

1. Опишите, в чем заключается биологический смысл мейоза. Каковы его отличия от митоза? Дайте определение гаметы, зиготы, диплоидного и гаплоидного набора хромосом.

2. Опишите кратко основные стадии мейоза. На каких стадиях происходят длительные остановки мейоза в организме женщины?

3. Покажите, к каким хромосомным аномалиям могут привести ошибки мейоза. Дайте определение трисомии. Приведите примеры хромосомных болезней человека, связанных с такими ошибками.

Вариант 4

Представление о гене как участке ДНК

1. Сформулируйте современное определение гена. Расшифруйте основную догму генетики: ДНК-РНК-белок-признак. Изобразите схему строения ДНК и мРНК. Как называется и как устроена значащая единица ДНК, кодирующая одну аминокислоту?

2. Дайте определение генным мутациям. Назовите физические и химические факторы, которые могут быть отнесены к мутагенам. Опишите какую-либо генную мутацию на молекулярном уровне.

3. Опишите, в чем суть генной диагностики и для выявления каких болезней она может быть использована.

Вариант 5

Законы наследственности

1. Сформулируйте законы Г. Менделя и раскройте их значение для наследственности.

2. Дайте определение доминантным и рецессивным признакам.

3. Покажите, как по группам крови родителей можно определить группу крови ребенка.

Вариант 6

Спонтанные мутации

1. Дайте определение спонтанным мутациям. Приведите примеры спонтанных мутаций на молекулярном уровне.

2. Дайте определение индуцированным мутациям. Приведите примеры индуцированных мутаций.

3. Опишите, как можно обнаружить мутации.

Вариант 7

Геномные мутации

1. Дайте определение геномным мутациям. Приведите примеры геномных мутаций.

2. Назовите физические и химические факторы, которые могут быть отнесены к мутагенам.

3. Какими методами можно обнаружить геномные мутации?

Вариант 5

Законы наследственности

1. Сформулируйте законы наследственности (законы Г. Менделя) и расшифруйте их на основе хромосомной теории наследственности.

2. Дайте определение аллелям. Какие признаки называются доминантными, какие рецессивными, какие кодоминантными?

3. Покажите, что такое аллели, на примере наследования групп крови человека. Приведите примеры наследования групп крови. Проанализируйте вопрос: возможно ли рождение детей, группа крови которых не совпадает с группой крови ни одного из родителей?

Вариант 6

Спонтанные мутации как причина наследственных болезней

1. Дайте определение моногенным мутациям. Опишите физические и химические факторы, которые могут быть отнесены к мутагенам. Приведите пример гипотетической генной мутации на молекулярном уровне.

2. Дайте определение хромосомным и геномным мутациям. Приведите примеры некоторых из них, с которыми связаны болезни человека.

3. Опишите методики выявления хромосомных мутаций.

Вариант 7

Геномные мутации как причина наследственных болезней

1. Дайте определение геномным мутациям. Покажите, каким образом нарушения механизма мейоза приводят к изменению числа хромосом и к хромосомным болезням.

2. Назовите факторы, которые повышают риск рождения детей с измененным числом хромосом.

3. Какие методы пренатальной диагностики наследственных заболеваний вы знаете? Опишите метод цитогенетического анализа кариотипа.

Вариант 8

Типы взаимодействия аллельных генов

1. Опишите основные признаки аутосомно-доминантного типа наследования.
2. Что такое анализирующее скрещивание, и как оно помогает в определении генотипа доминантного признака?
3. Объясните понятие пенетрантности и экспрессивности.
4. Приведите примеры аномалий аутосомно-доминантного типа.

Вариант 9

Типы взаимодействия аллельных генов

1. Опишите основные закономерности аутосомно-рецессивного типа наследования.
2. Объясните, какие браки называют близкородственными, и как они влияют на распространение наследственных рецессивных болезней.
3. Приведите примеры признаков у человека, которые относятся к рецессивному типу. Приведите пример родословной, в которой выявляется аутосомно-рецессивный тип наследования.

Вариант 10

Генетика пола

1. Дайте хромосомное определение пола. В какой период жизни человека определяется его пол? Опишите закономерности наследования пола.
2. Объясните, что такое наследственность, сцепленная с полом и признаки, сцепленные с X-хромосомой. С какими особенностями половых хромосом связано возникновение X-сцепленного наследования?
3. Приведите примеры болезней, сцепленных с полом. Опишите основные характеристики X-сцепленного рецессивного наследования. Почему для мужчин шанс заболеть некоторыми наследственными болезнями многократно выше, чем для женщин?

Вариант 1

Составление ро

1. Опишите, ловой и как се
2. По каким наследственным (доминантный,
3. Нарисуйт ми глаукомы. вплоть до слепоты, начиная с ее пр у их сына — д 3-х братьев ма девушки отец девушки здоро сомно-доминант генотипы член

Вариант 2

Роль наследственной умственной о

1. Основны Каков вклад г ной отсталост
2. Назовите болезни, сопр лечиваться?
3. Назови сопровожда ваться?

ВАРИАНТЫ 2-Й КОНТРОЛЬНОЙ РАБОТЫ

Вариант 1

Составление родословных и их генетический анализ

1. Опишите, как следует проводить сбор сведений для родословной и как ее графически изображать.

2. По каким признакам в родословной можно установить наследственный характер заболевания и тип его наследования (доминантный, рецессивный, сцепленный с полом)?

3. Нарисуйте родословную для семьи с семейными случаями глаукомы. Глаукома (прогрессирующее понижение зрения вплоть до слепоты) имелась в семье пробанда (больной девушки), начиная с ее прабабушки и прадедушки по материнской линии, у их сына — дедушки больной, у матери девушки и одного из 3-х братьев матери, а также у дочери больного дяди. У больной девушки отец здоров и по его линии больных не было. Оба брата девушки здоровы. Определите тип наследования болезни (аутосомно-доминантный или аутосомно-рецессивный). Определите генотипы членов семьи.

Вариант 2

Роль наследственных факторов в развитии умственной отсталости

1. Основные клинические формы умственной отсталости. Каков вклад генетических факторов в происхождении умственной отсталости?

2. Назовите и кратко опишите моногенные (менделирующие) болезни, сопровождающиеся олигофренией. Могут ли они излечиваться?

3. Назовите и кратко опишите хромосомные болезни, сопровождающиеся олигофренией. Могут ли они излечиваться?

Вариант 3

Хромосомные болезни с количественными аномалиями аутосом

1. Дайте определение хромосомным болезням. Приведите примеры хромосомных болезней с геномными нарушениями. Какие из них связаны с количественными изменениями аутосом?

2. Опишите клиническую картину синдрома Дауна. Перечислите различные цитогенетические варианты синдрома Дауна. Имеется ли риск рождения ребенка с этим синдромом у здоровой матери и у отца с транслокационной формой синдрома Дауна?

Вариант 4

Хромосомные болезни с количественными аномалиями половых хромосом

1. Дайте определение хромосомным болезням. Приведите примеры хромосомных болезней с геномными нарушениями. Какие из них связаны с количественными изменениями половых хромосом?

2. Опишите синдромы Шерешевского-Тернера и трипло-Х, их генотип и фенотип.

3. Нарисуйте родословную для семьи с хромосомными болезнями. Девочка с синдромом трипло-Х родилась у здоровых родителей в семье, где до этого ни по материнской, ни по отцовской линии этот синдром не встречался. Брат и сестра больной — здоровы. У больной в браке со здоровым мужем родилась здоровая девочка и мальчик с синдромом Клайнфельтера. Объясните, как мог возникнуть синдром трипло-Х у дочери здоровых родителей. Каковы генетические причины появления новых хромосомных болезней у потомков женщины с синдромом трипло-Х?

Вариант 5

Моногенные болезни с интеллектуальными нарушениями. Наследственные энзимопатии

1. Дайте определение энзимопатиям. Опишите генетические нарушения, физиологические отклонения и тип наследования при фенилкетонурии. К какому типу энзимопатий она относится?

2. Вскройте дования как м обмена.

3. Покажите наследственных пользовано при

4. Нарисуйте ями галактозем и 2-е поколение

ри) — здоровы, здоровым муже женой — дочь

родная сестра и неродственник брак был заклю

трое здоровых Напишите возм ковы генетичес

здоровых роди в данном конк

Вариант 6

Хромосомные аномалиями х

1. Что тако типы хромосо сопровождаю имеют обычно них изменена

2. Опишите Может ли нас

Вариант 7

Мультифакто с наследствен

1. Дайте о лезням с насл примеры наи венной предпр

2. Вскройте механизм галактоземии и характер ее наследования как моногенной рецессивной болезни углеводного обмена.

3. Покажите, что факторами среды можно влиять на течение наследственных болезней обмена, и как это влияние было использовано при лечении фенилкетонурии и галактоземии.

4. Нарисуйте родословную для 4-х поколений семьи со случаями галактоземии. 1-е поколение (прабабушка и прадедушка) и 2-е поколение (их сын и дочь, а также жена сына и муж дочери) — здоровы. 3-е поколение — здоровы (у дочери в браке со здоровым мужем родились два сына, у сына в браке со здоровой женой — дочь и два сына). 4-е поколение: единственная двоюродная сестра вступала в брак дважды: один раз с мужчиной-неродственником и имела в этом браке здоровую дочь. Вторым браком был заключен с ее двоюродным братом. В браке родились трое здоровых детей, а также сын и дочь с галактоземией. Напишите возможные генотипы членов семьи. Объясните, каковы генетические причины появления галактоземии у детей здоровых родителей. Что способствовало появлению болезни в данном конкретном браке?

Вариант 6

Хромосомные болезни со структурными аномалиями хромосом

1. Что такое хромосомные мутации? Назовите некоторые типы хромосомных мутаций. Приведите примеры синдромов, сопровождающихся умственной отсталостью, когда больные имеют обычное число хромосом, но структура какой-либо из них изменена.

2. Опишите транслокационный вариант синдрома Дауна. Может ли наследоваться эта форма синдрома?

Вариант 7

Мультифакториальные болезни. Расстройства речи с наследственной предрасположенностью

1. Дайте определение мультифакториальным болезням (болезням с наследственной предрасположенностью). Приведите примеры наиболее часто встречающихся болезней с наследственной предрасположенностью.

2. Опишите типичные морфологические пороки речевого аппарата. Какие факторы, кроме наследственных, влияют на их возникновение? Как определить вероятность их наследования для родственников больного?

3. Каковы причины заикания? Наследуется ли заикание, или оно является исключительно следствием неблагоприятного воздействия среды на развитие речи?

Вариант 8

Наследственные формы глухоты и тугоухости в детском возрасте

1. Опишите синдром Ушера как аномалию слуха, вызванную аутосомно-рецессивной мутацией гена.

2. Опишите синдром Ваарденбурга. Как наследуются аутосомно-доминантные формы глухоты?

3. Опишите, как наследуется X-сцепленная глухота.

4. Решите задачу. У человека для нормального слуха необходимо наличие в генотипе доминантных аллелей двух разных генов (А и В). Врожденная глухота определяется рецессивными аллелями хотя бы одного из этих генов. Определите генотипы родителей в следующих двух семьях:

а) оба родителя глухие, но пятеро их детей имеют нормальный слух;

б) у глухих родителей все 5 детей имеют нарушения слуха.

Вариант 9

Медико-генетическое консультирование

1. Цели, задачи и методы медико-генетического консультирования.

2. Опишите, как следует проводить сбор сведений для родословной и как ее графически изображать. По каким признакам в родословной можно установить наследственный характер заболевания? Как выглядит общая картина родословной при аутосомно-доминантном, аутосомно-рецессивном или X-сцепленном рецессивном наследовании? Приведите примеры родословных.

3. Опишите современные методы пренатальной (дородовой) диагностики наследственных болезней.

Вариант 10

Современное состояние генетики

1. Что вы знаете о программе «Геном человека»? На чем основаны современные методы генной диагностики наследственных болезней?

2. Что вы знаете о генной инженерии и о современных методах терапии наследственных болезней?

Учебное издание

Божкова Валентина Петровна

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ
Практикум

Отв. за выпуск О.В. Павлова

Редактор Е.В. Беляева

Корректор Ю.Д. Шиганова

Технический редактор В.И. Яковенко

Сдано в набор 11.05.09. Подписано в печать 31.08.09.
Формат 60×90/16. Печать офсетная. Бумага офсетная.
Усл. печ. л. 17,0. Тираж 1000 экз.
Заказ №1109.

ООО «ПАРАДИГМА»

127576, Москва, ул. Новгородская, д. 14, корп. 2, оф. 6.
Тел. 8-905-764-14-40

E-mail: paradigma91@bk.ru

Отпечатано в ОАО «Ивановская областная типография».
153008, г. Иваново, ул. Типографская, 6.
E-mail: 091-018@rambler.ru

09.
ная.

оф. 6.

ня»



В.П. Божкова

Божкова Валентина Петровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Института проблем передачи информации Российской академии наук, преподаватель-генетик с многолетним опытом работы. Ведет исследования в области сенсорной физиологии человека и генетических основ патологии слуха и зрения. Автор более 100 публикаций.

ОСНОВЫ ГЕНЕТИКИ

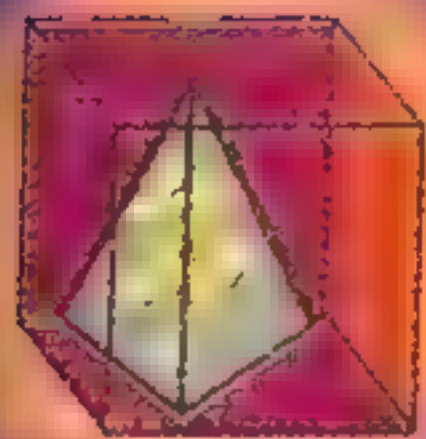
Практикум

Учебное пособие является дополнением к учебному пособию Мастюковой Е.М. и Московкиной А.Г. «Основы генетики. Клинико-генетические основы коррекционной педагогики и специальной психологии».

Пособие даст будущему педагогу-дефектологу такую медико-генетическую подготовку, которая поможет в анализе проблем ребенка, в объективной оценке его возможностей в ходе педагогического процесса.

Книга адресована студентам и преподавателям педагогических вузов дефектологических специальностей.

ПАРАДИГМА



ISBN 978-5-4214-0001-1



9 785421 400011

Основы генетики. Практикум

Bilder deutscher Rassen 2



Formen: Kopf ist groß, Stirn ist hoch, Nase ist lang, Mund ist breit, Kinn ist stark, Hals ist dick, Ohren sind groß, Augen sind tief, Haare sind dunkel, Augen sind braun.



Ostbaltische Rasse



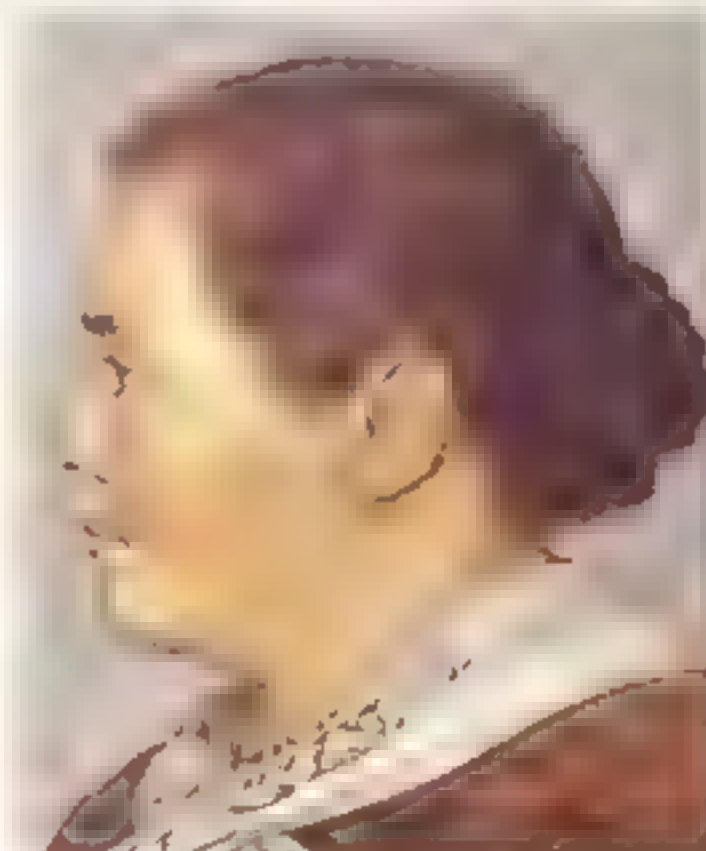
Farben: Haare sind dunkel, Augen sind braun, Haut ist hell, Zähne sind weiß, Lippen sind rot, Ohren sind groß, Nase ist lang, Mund ist breit, Kinn ist stark, Hals ist dick.



Formen: Kopf ist groß, Stirn ist hoch, Nase ist lang, Mund ist breit, Kinn ist stark, Hals ist dick, Ohren sind groß, Augen sind tief, Haare sind dunkel, Augen sind braun.



Ostische Rasse



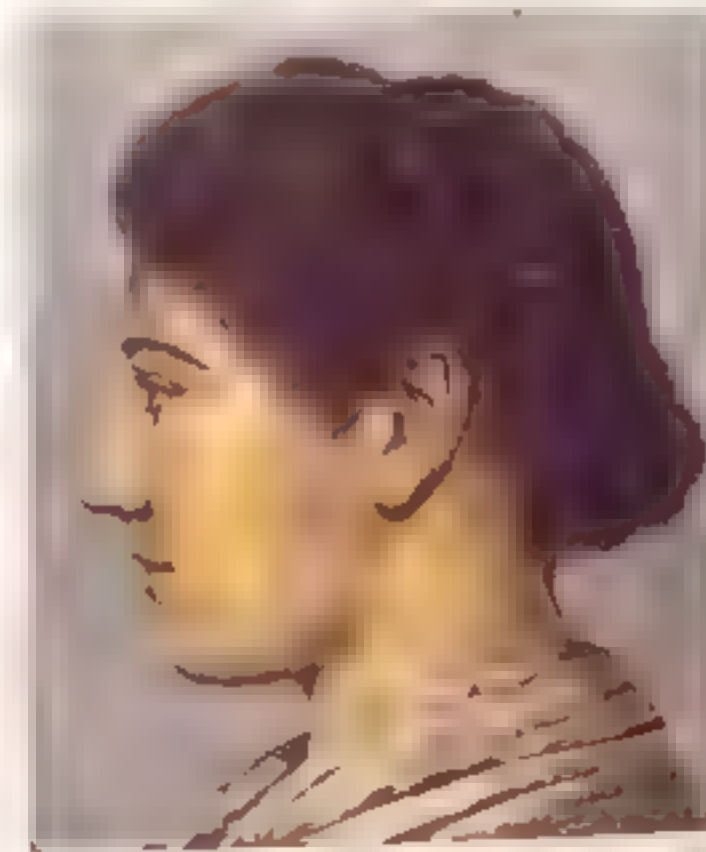
Farben: Haare sind dunkel, Augen sind braun, Haut ist hell, Zähne sind weiß, Lippen sind rot, Ohren sind groß, Nase ist lang, Mund ist breit, Kinn ist stark, Hals ist dick.



Formen: Sehr großwüchsig, sehr stark, Kurzkopf u. breiter, langgestreckter, Nase stark vorstehend, sehr stark, Hals dick, Ohren groß, Augen tief, Haare dunkel, Augen braun.



Dinarische Rasse



Farben: Haare sind dunkel, Augen sind braun, Haut ist hell, Zähne sind weiß, Lippen sind rot, Ohren sind groß, Nase ist lang, Mund ist breit, Kinn ist stark, Hals ist dick.

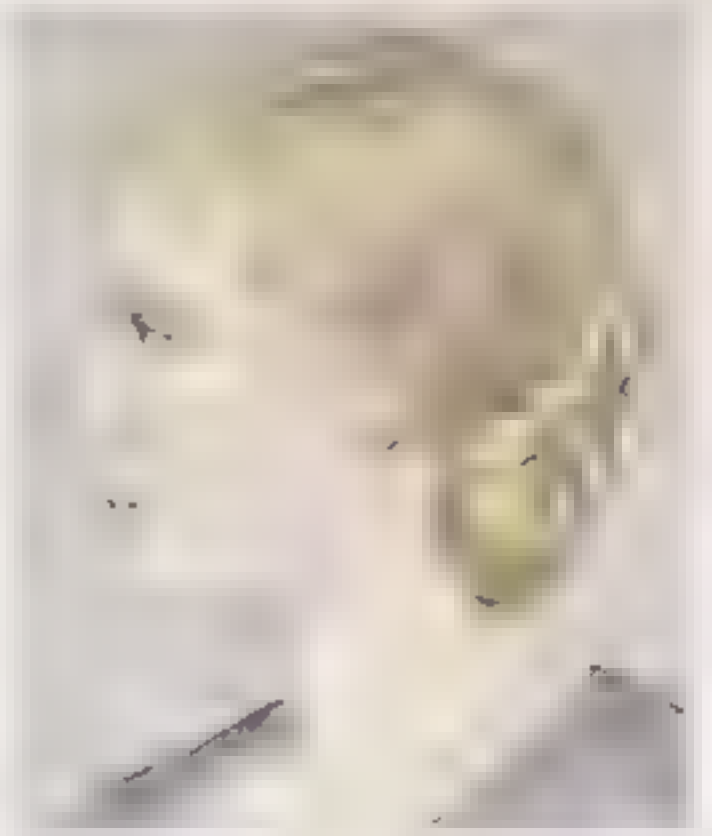
Bilder deutscher Rassen 1



1011



Nordische Rasse



1012



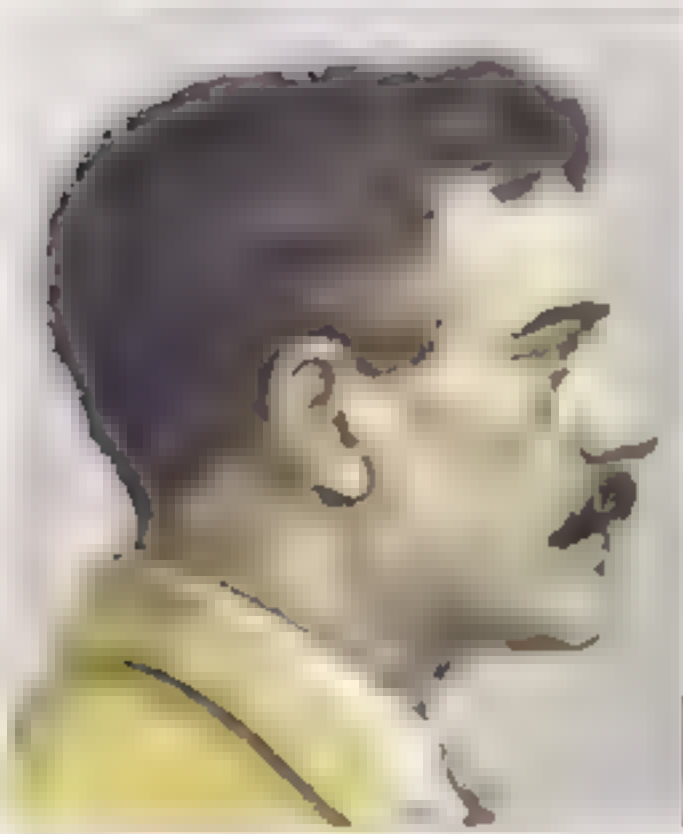
1013



Fälische Rasse



1014



1015



Westische Rasse



1016

Rassen der Erde I

Europa und seine Grenzgebiete



Europäer



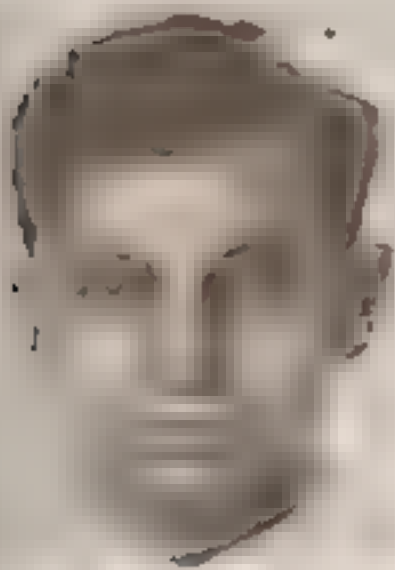
Neger



Asiat



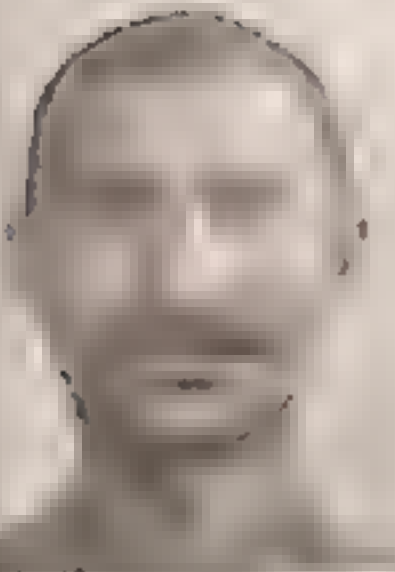
Ostafrikaner



Westafrikaner



Indo-Australier

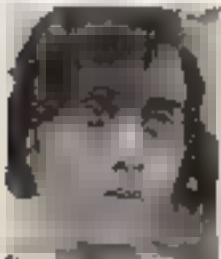


Maori



Neuguineesen







Die Kunst, die Kunst, die Kunst

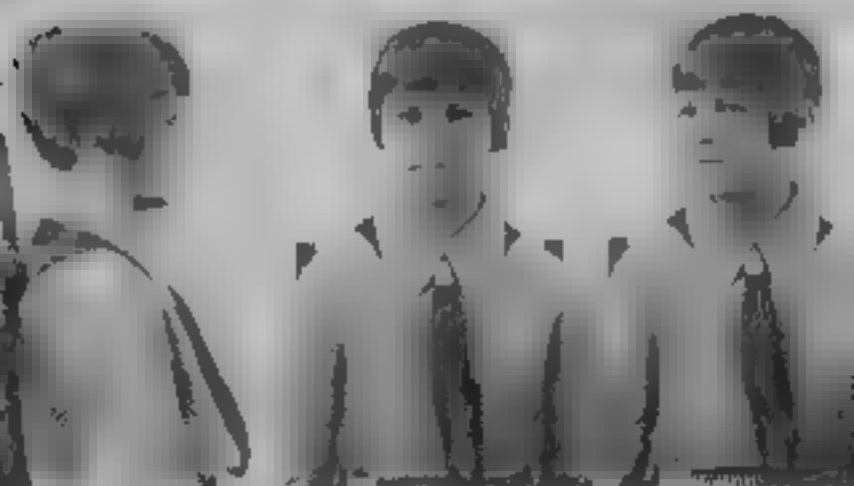
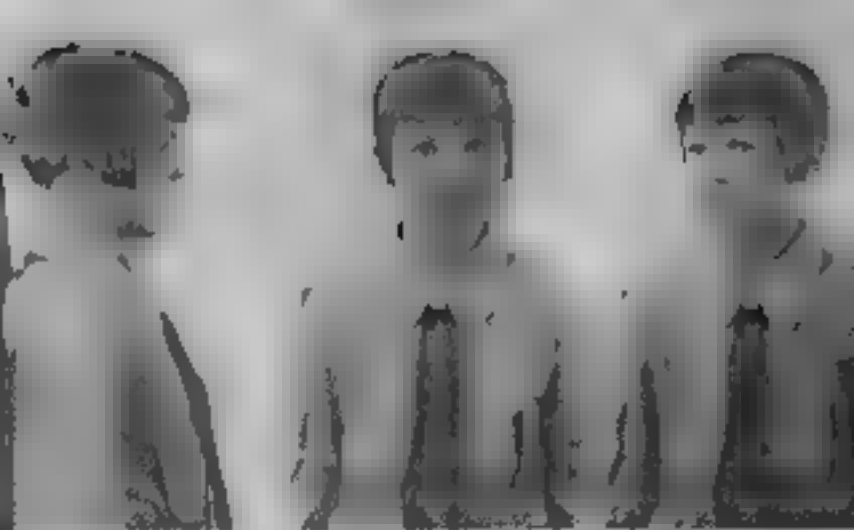


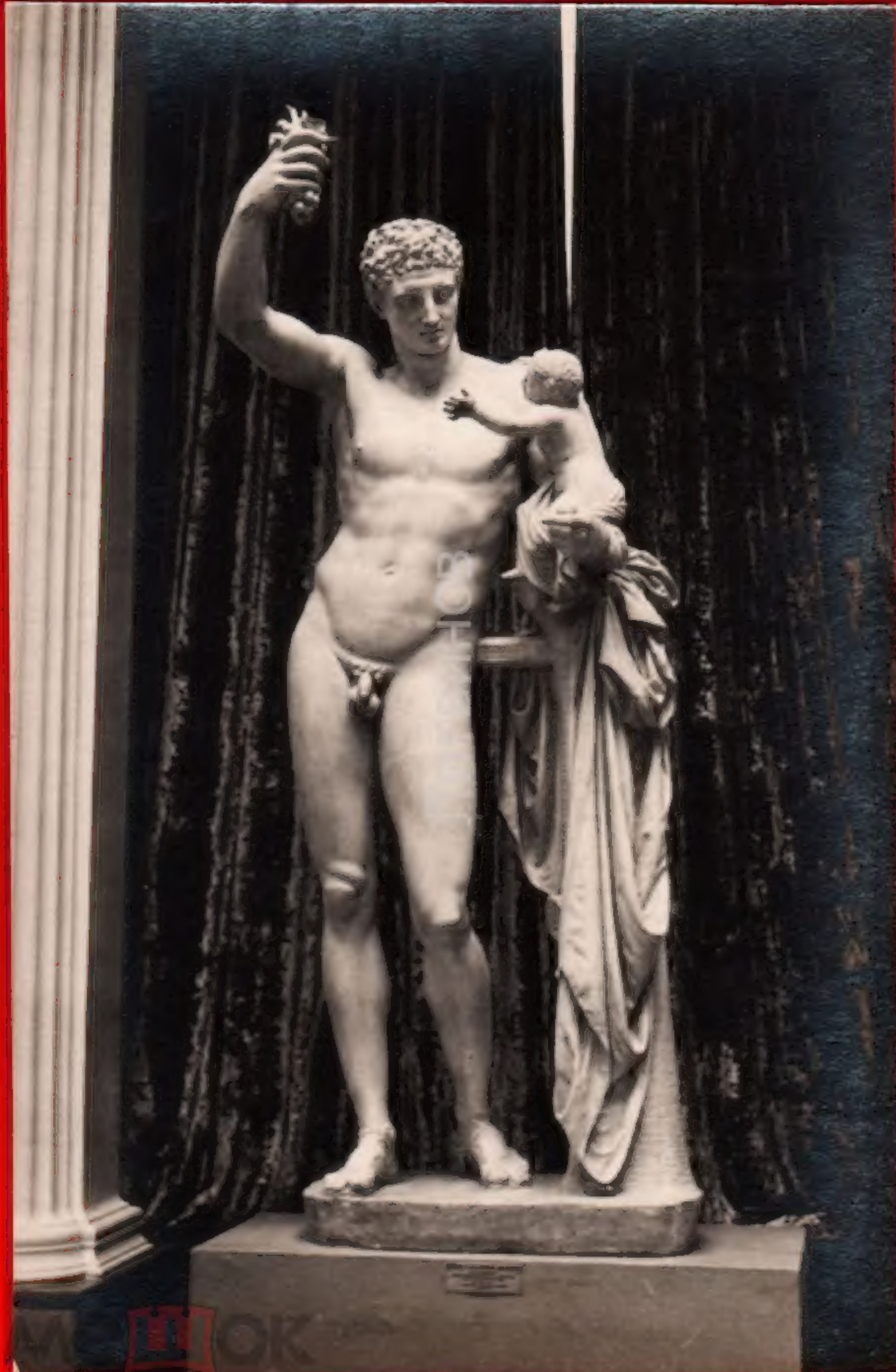
Рис. 2. Разнояйцевые близнецы одного пола Рбо
(Минна и Элла Маз.)

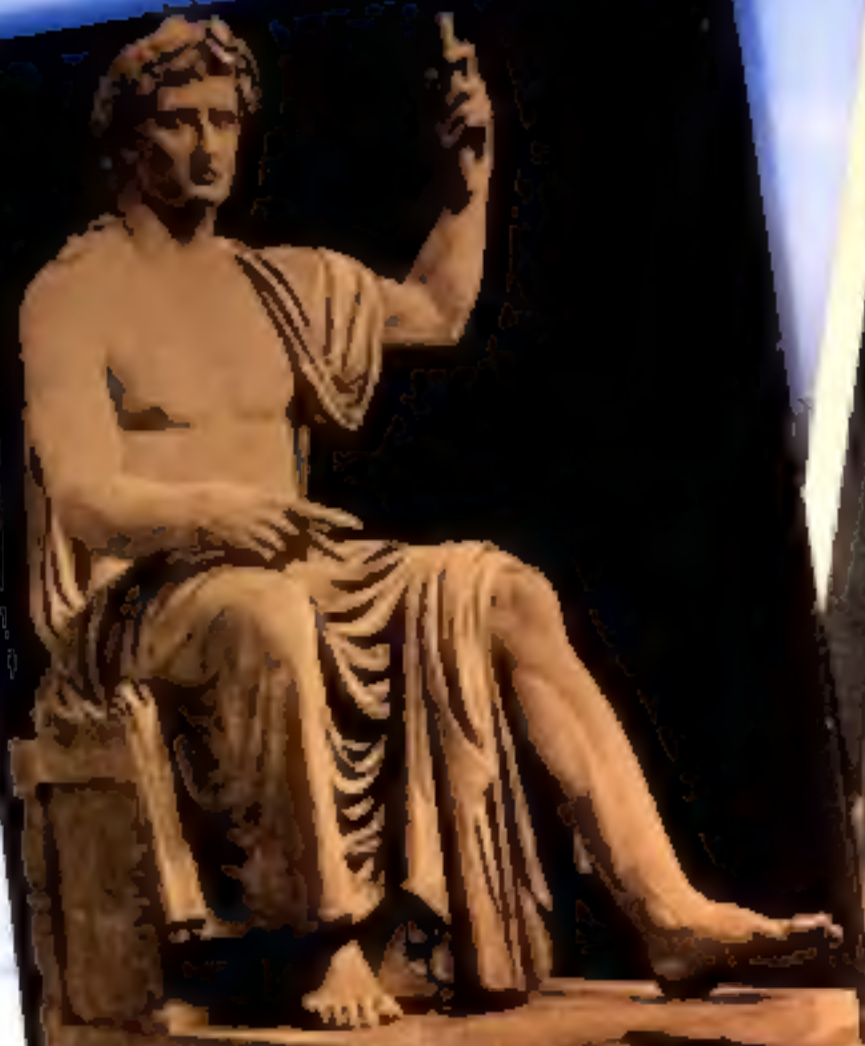


Рис. 3. Разнояйцевые близнецы разного пола — РБр
(Донара и Рид Богд.).



Рис. 6. Диоскуры (Кастор и Поллукс). Античные статуи (симметричные) на площади Квиринала в Риме. Копии в Ленинграде.





Napoli - Museo Nazionale - Ces



Museo Vaticani - Roma - Italia